

Translation of the abstract of DE 100 27 695 A1

Vaccine against conformation-dependent antigens as well as against antigens not or not exclusively being proteins or peptides

The invention relates to a method which makes it possible that the highly-effective technology of vaccination by means of deoxyribonucleic acid (DNA) can be used not only on sequence epitopes of proteins or peptides but also on conformation epitopes. Furthermore, this method allows the use of the DNA vaccination also with antigens which are not or only partly proteins or peptides.

As essential component, the preferred vaccine according to the invention contains a deoxyribonucleic acid (DNA) encoding a peptide sequence which, as such, represents the immunological imitation (mimicry) of a conformation-dependent antigen including protein conformation epitopes or an antigen which is not or only partly a protein or peptide. The mimicry peptide, which also is or can be part of the vaccine according to the invention, either is an anti-idiotypic antibody, an antibody fragment or a peptide derived therefrom or a specifically binding peptide obtained from a peptide gene bank by means of selection.

Areas of application of the invention are the medicinal and veterinary medicinal immunology, including the adjuvant therapy of tumour diseases.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 100 27 695 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
C 07 K 16/00
C 07 K 14/435
A 61 K 39/39
A 61 K 39/395
C 12 N 15/13
C 12 Q 1/68

⑯ Aktenzeichen: 100 27 695.4
⑯ Anmeldetag: 29. 5. 2000
⑯ Offenlegungstag: 19. 4. 2001

⑯ Innere Priorität:
199 24 405. 7 27. 05. 1999
199 43 016. 0 09. 09. 1999

⑯ Anmelder:
Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin,
13125 Berlin, DE

⑯ Vertreter:
Baumbach, F., Dr.rer.nat. Pat.-Ing., Pat.-Ass., 13125
Berlin

⑯ Erfinder:
Goletz, Steffen, Dr., 13129 Berlin, DE; Karsten, Uwe,
Dr., 10407 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind
- ⑯ Die Erfindung betrifft ein Verfahren, das es erlaubt, die hocheffektive Technologie der Vakzinierung mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA) nicht nur auf Sequenzepitope von Proteinen oder Peptiden, sondern auch auf Konformationsepitope anzuwenden. Dieses Verfahren ermöglicht darüber hinaus die Nutzung der DNA-Vakzinierung auch bei solchen Antigenen, die keine oder nur teilweise Proteine oder Peptide sind.
- Die bevorzugte erfindungsgemäße Vakzine enthält als wesentlichen Bestandteil eine Desoxyribonukleinsäure (DNA), die eine Peptidsequenz kodiert, welche ihrerseits die immunologische Imitation (Mimikry) eines konformationsabhängigen Antigens einschließlich Protein-Konformationsepitope oder eines Antigens, das kein oder nur teilweise Protein oder Peptid ist, darstellt. Das Mimikry-Peptid, das ebenfalls Teil der erfindungsgemäßen Vakzine ist oder sein kann, ist entweder ein antiidiotypischer Antikörper, ein Antikörperfragment, ein daraus abgeleitetes Peptid oder ein durch Selektion aus einer Peptid-Genbank erhaltenes spezifisch bindendes Peptid.
- Anwendungsgebiete der Erfindung sind die medizinische und die veterinärmedizinische Immunologie, darunter die adjuvante Therapie von Tumorerkrankungen.

DE 100 27 695 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 100 27 695 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene sowie gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind. Des Weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung sowie humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen und Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop.

Zielstrukturen von Vakzinen gegen Erreger infektiöser Erkrankungen und nicht infektiöser Erkrankungen, einschließlich Tumoren, können Proteine bzw. Peptide, Kohlenhydrate oder Lipide, sowie Kombinationen aus diesen sein. Bei Proteinen bzw. Peptiden kann die immunogene Determinante (Epitop) entweder durch die Sequenz der Aminosäuren eines Abschnitts des Moleküls (Sequenzsepitop) oder durch eine bestimmte räumliche Anordnung von Bindungskräften, die nicht der linearen Anordnung der Aminosäuren entspricht, bestimmt sein (Konformationsepitop). Konformationsepitope sind häufiger als Sequenzepitope; Mischformen kommen ebenfalls vor.

Konformationsepitope und Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind nur schwer in eine wirksame und praktikable Vakzine umzusetzen. Konformationsepitope bilden sich in der Regel nur im nativen Protein und nicht in kürzeren Peptiden aus. Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, wie beispielsweise Glykostrukturen oder Lipide, sind wenig immunogen. Ihre Synthese ist oft aufwendig. Ein besonders schwerwiegender Umstand ist, daß diese Antigene dem Immunsystem in vielen Fällen nicht richtig präsentiert werden. Eine effektive Antigenpräsentation ist aber unter anderem eine Voraussetzung für die Entstehung zytotoxischer T-Lymphozyten, d. h. für eine wirksame zelluläre Abwehr. Schließlich ist die sehr wirksame Form der DNA-Vakzinierung auf diese Antigene nicht anwendbar.

Bei der DNA-Vakzinierung (genomischen Vakzinierung) wird anstelle eines Protein- oder Peptidantigens die kodierende DNA-Sequenz als solche oder in einen Vektor verpackt intramuskulär oder intradermal als Vakzine injiziert. Auf diese Weise kann eine effektive humorale Antwort und zelluläre Antwort erreicht werden (Wolff, J. A. et al., Science 247: 1465, 1990; Ulmer, J. B. et al., Vaccine 12: 1541, 1994; Raz, E. et al., Cancer Res. 52: 1954, 1992). Ein besonders erfolgreiches Verfahren ist das sog. "Prime-Boost-Protocol" (Keystone Symposia: DNA-Vaccines, 12.-17.4.99, Snowbird, Utah, USA, Konferenzband), bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen gefolgt wird. Für die Boosterung kann auch ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Das "Prime-Boost"-Verfahren führt bekannterweise zu einer starken zellulären Immunantwort mit der Aktivierung spezifischer zytotoxischer T-Zellen, die im Falle von Tumorvakzinen besonders erwünscht ist. Deutlich verstärkt werden kann die Immunantwort durch zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvanten (z. B. Aluminiumphosphaten).

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, die oben genannten Nachteile zu umgehen und eine Vakzine, insbesondere eine DNA-Vakzine, auch für die Fälle zu entwickeln, die einer entsprechenden Vakzinierung bisher nicht zugänglich sind.

Die Erfindung wird gemäß den Ansprüchen realisiert. Sie betrifft zum einen ein Verfahren, mit dem der Anwendungsbereich der Vakzinierung, insbesondere der DNA-Vakzinierung auf konformationsabhängige Antigene und Mischformen, diese fallen im Sinne der Erfindung ebenfalls unter den Begriff der Konformationsepitope, sowie Antigene, deren relevante Epitope keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, z. B. Kohlenhydrate, kombinierte Kohlenhydrat-Peptidsepitope, Lipide, Glykolipide, erweitert wird und somit die oben aufgeführten Nachteile umgangen werden können. Dies geschieht erfahrungsgemäß auf dem Umweg über ein das ursprüngliche Epitop (die Antigen-Determinante) immunologisch abbildendes, aber in seiner Aminosäuresequenz verschiedenes Peptid (Mimikry-Peptid). Dabei wird das Mimikry-Peptid vorzugsweise mit Hilfe der an sich bekannten Methoden des Phagen-Displays oder Ribosomen-Displays (Scott, J. K. und Smith, G. P. Science, 249: 386, 1990; Winter, G. et al. Annu Rev Immunol, 12: 433, 1994; Hanes, J. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 14130, 1998) gewonnen, und zwar entweder als kürzeres Peptid aus Peptid-Genbanken oder in Form eines antiidiotypischen Antikörperfragments aus entsprechenden Genbanken. Als dritte, allerdings aufwendigere Methode kommt die Gewinnung antiidiotypischer Antikörper mittels der Hybridomtechnik in Frage. Das gemeinsame Ziel der drei genannten methodischen Varianten ist, das ursprüngliche Konformationsepitop oder das Epitop, das kein oder nicht ausschließlich ein Protein oder Peptid ist, in ein immunologisch entsprechendes Sequenzsepitop "umzuschreiben", das eine bessere immunologische Präsentation ermöglicht und für eine DNA-Vakzinierung geeignet ist. Erfahrungsgemäß können die Vakzinen, insbesondere die DNA-Vakzinen nicht nur in Form des beschriebenen Beispiels (Prime-Boost-Protokoll), sondern, auch in vergleichbaren Varianten und in Form der DNA-Vakzine allein oder der Mimikry-Strukturen allein in entsprechend geeigneten Formulierungen eingesetzt werden.

Außerdem betrifft die Erfindung Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene gemäß Anspruch 1. In dem erfahrungsgemäßen Verfahren werden dabei die relevanten Konformationsepitope mit Hilfe der Phagen-Display- oder Ribosomen-Display-Methode in ein immunologisch entsprechendes und das Konformationsepitop imitierendes Sequenzsepitop "umgeschrieben". Als primäre Reagenzien dienen dabei Moleküle, die das Zielantigen in seiner gewünschten Konformation spezifisch binden, z. B. Antikörper, Antikörperfragmente oder Rezeptoren. Aus den verschiedenen Genbibliotheken werden so Antikörperfragmente (antiidiotypische Antikörperfragmente, Ab2) oder lineare oder zirkuläre Peptide gewonnen, die die primären Reagenzien spezifisch binden und das Antigen immunologisch imitieren. Alternativ werden antiidiotypische Antikörper mit Hilfe der Hybridomtechnik gewonnen und gegebenenfalls Fragmente daraus isoliert. Diese Mimikry-Peptide werden in eine DNA umgeschrieben und als DNA-Vakzine eingesetzt. Ein Verfahren ist dabei das sog. "Prime-Boost-Protocol", bei dem die intradermale, intramuskuläre oder intrarektale Injektion einer DNA (Priming), in Form einer Plasmid-DNA, linearen DNA oder eines Plasmid-Replikon-Vektors, von einer Boosterung mit dem korrespondierenden Antigen, alleine, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfläche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer

DE 100 27 695 A 1

Viren oder attenuierter biologischer Träger oder in Form mit dem Peptid beladener dendritischer Zellen, gefolgt wird. In diesem Fall werden sowohl die DNA als auch das exprimierte Mimikry-Peptid benötigt, was bei Anwendung der Phagen-Display- bzw. Ribosomen-Display-Technik problemlos möglich ist. Alternativ kann für die Boosterung ein entsprechendes rekombinantes Virus-Vektorpartikel (z. B. Fowlpox-, Adeno- oder Alphavirus-abgeleitete Konstrukte) erfolgreich eingesetzt werden. Die Immunantwort kann deutlich durch die zusätzliche Gabe von geeigneten Cytokinen, ebenfalls in Form einer DNA, von immunstimulatorischen CpG-DNA-Motiven (nichtmethylierte Cytosin-Guanin-Dinukleotide) oder von geeigneten Adjuvantien (z. B. Aluminiumphosphaten) verstärkt werden.

Die Erfindung betrifft neben Vakzinen gegen konformationsabhängige Antigene auch Vakzinen gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gemäß Anspruch 3. Ein Zielantigenotyp der Gruppe Antigene die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, sind Glykostrukturen, weitere, immunogene Strukturen sind kombinierte Kohlenhydrat-Proteinepitope, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen.

Aus DE 196 27 352 A1 ist ein Verfahren bekannt, mit dem ein monoklonaler antiidiotypischer Antikörper mit Hilfe der Hybridomtechnik gewonnen wird, der reine Kohlenhydratstrukturen immunologisch imitiert. Erfindungsgemäß wird ausgehend von diesem antiidiotypischen Antikörper wird eine Vakzine, bevorzugt eine DNA-Vakzine dieses Antikörpers oder eines geeigneten Fragmentes davon für die Vakzinierung verwendet. So erweitert die vorliegende Erfindung dieses Verfahren aus DE 196 27 352 A1 in mehreren Punkten. Es können antiidiotypische Antikörperfragmente direkt aus Antikörper-Genbibliotheken mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik gewonnen werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens können direkt auch humane Antikörperfragmente gewonnen werden. Darüber hinaus können auch kombinierte Kohlenhydrat-Peptidepitope angewendet werden. Hinzu kommt weiter ein Verfahren, mit dem kurze lineare oder zirkuläre Peptide, die das Antigen immunologisch imitieren (sogenannte Mimikry-Peptide), aus Peptid-Genbibliotheken, ebenfalls mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik, gewonnen werden können. Dabei dienen nicht nur spezifische idiotypische Antikörper (Ab1), sondern auch andere Substanzen, die die Glykostruktur spezifisch erkennen, wie z. B. Lektine oder Rezeptoren, als primäre Reagenzien zur Selektion dieser imitierenden Strukturen. Das Verfahren schließt weiterhin die Verwendung dieser gewonnenen Strukturen bevorzugt als DNA-Vakzine ein, allein oder in Kombination mit den das Antigen immunologisch imitierenden Antikörpern, Antikörperfragmenten oder Peptiden in einer geeigneten Formulierung (siehe oben und Ansprüche), beispielsweise in der Formulierung des Prime-Boost-Protokolls. Außerdem können gemäß der Erfindung die imitierenden Proteinstrukturen auch alcinc zur Vakzinierung verwendet werden.

Die Erfindung betrifft auch Vakzine, im vollen Umfang wie für konformationsabhängige Antigene beschrieben, gegen die Antigene Glykopeptide, Glykolipide, Lipide, synthetische Strukturen oder weitere Antigene, die keine oder lediglich teilweise Proteine oder Peptide sind, wobei die relevanten Epitope verbesserte immunogene Strukturen aufweisen, Verfahren ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

Der Ansatz einer Immuntherapie bei Tumorerkrankungen geht davon aus, daß es möglich ist, die natürliche Immunantwort zu verstärken oder zu aktivieren. Die Rationale einer Vakzinierung besteht in der Bekämpfung der Residualerkrankung (Metastasenprophylaxe) nach einer konventionellen Therapie (z. B. chirurgischer Entfernung der Hauptmenge der Tumorzellen). Mimikry-Peptide imitieren definitionsgemäß immunologisch das ursprüngliche Antigen bzw. Epitop. Sie tun dies weitestgehend, aber nicht hundertprozentig.

Dies ist für den Anwendungsfall im Rahmen einer Vakzine (im besonderen bei einer Tumorvakzine) eher positiv in dem Sinne zu sehen, daß spezifisch inhibierende Prozesse, z. B. Toleranzphänomene, umgangen werden.

Voraussetzung für die Entwicklung definierter Tumorvakzinen ist nicht nur das Vorhandensein tumorspezifischer Antigene, sondern auch ihre Kenntnis. Auf diesem Gebiet sind in den letzten drei Jahrzehnten große Fortschritte erzielt worden, nicht zuletzt durch die Entwicklung monoklonaler Antikörper.

Ein weitverbreitetes Karzinomantigen ist das epitheliale Muzin, MUC1, dessen immundominantes Epitop in vielfacher Wiederholung auf dem extrazellulären Teil des Moleküls vorkommt. Dieses Epitop bildet im nativen Zustand einen Typ-I- β -Turn aus, an synthetischen Peptiden allerdings nur unter bestimmten Bedingungen, z. B., wenn das Threonin der immundominanten Region mit GalNAc α 1-0-Thr oder Gal β 1-3GalNAc α 1-0-Thr glykosyliert ist (Karsten, U., et al., Cancer Res. 58: 2541-2549, 1998). Dieses Epitop wird vom Immunsystem in der Regel als typisches Konformationsepitop wahrgenommen, vgl. Beispiel 1. Erfindungsgemäß wird dieses Konformationsepitop mittels der Phagen-Display-Technik durch immunologisch identische (oder nahezu identische) Sequenzepitope imitiert, die in Form einer DNA in einem DNA-Vakzinierungsvektor Bestandteil einer Tumorvakzine sind (Beispiel 1).

Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Fragmente kodieren, und Proteinsequenzen oder DNA- o. Proteinsequenzen, die von diesen abgeleitet werden können und die die entsprechenden Eigenschaften aufweisen.

Bevorzugt handelt es sich um die folgenden humanen antiidiotypischen Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 1 bis 31.

Fragmente, die die gewünschte DNA der scFv und der Peptide enthalten, wurden mit Hilfe der PCR vermehrt und anschließend sequenziert.

(Die Bezeichnung, z. B. Q33, entspricht einem bestimmten isolierten Klon; die Sequenzen der verschiedenen scFv sind gegeneinander ausgerichtet (Alignment); die komplette Sequenz eines Klones ist für jeden Klon durchgehend über die verschiedenen Blöcke zu lesen)

Nr. 1: Q33 EVQLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIQRHGTWTGY

Nr. 2: Q1.3 EVQLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINYNGDATSY

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 27 695 A 1

| | | |
|-------------|------|---|
| Nr. 3 : | Q12 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINAAGAQTY |
| Nr. 4 : | Q4 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRRIGQGNKTTY |
| 5 Nr. 5 : | R2 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRITQSGTYTQY |
| Nr. 6 : | Q15 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSINAFQSTRY |
| Nr. 7 : | R10 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGINASGLTRY |
| 10 Nr. 8 : | Q5 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISDTGSATTY |
| Nr. 9 : | N6 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNISDAGCATYY |
| Nr. 10 : | Q32 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIHSAGQETIY |
| 15 Nr. 11 : | R6 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTINGSTTSY |
| Nr. 12 : | Q9.3 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYITTINGSTTSY |
| Nr. 13 : | Q24 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSITTSGGDTAY |
| 20 Nr. 14 : | Q3.1 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYINASGASTSY |
| Nr. 15 : | Q25 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTITSSGQQTFY |
| Nr. 16 : | N2 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYSQGPVTWY |
| 25 Nr. 17 : | Q3.3 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISTSGSYTTY |
| Nr. 18 : | Q21 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTINGLGTPTAY |
| Nr. 19 : | N4 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIQTSGRDTTY |
| 30 Nr. 20 : | R3 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITQYGGDTGY |
| Nr. 21 : | Q2 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISNLGQPTHY |
| Nr. 22 : | Q30 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISNLGQLTHY |
| 35 Nr. 23 : | Q16 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIDPMGQSTNY |
| Nr. 24 : | R5 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNTGQWTTY |
| Nr. 25 : | Q26 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIQSVGTYTVY |
| 40 Nr. 26 : | Q34 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIPATGQRTFY |
| Nr. 27 : | Q6.1 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISRTGKVTDY |
| Nr. 28 : | Q1.2 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIEAGGETTY |
| 45 Nr. 29 : | R4 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIRPOGHPTQY |
| Nr. 30 : | N1 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIRPPGQTTQY |
| Nr. 31 : | R7 | EVQLLESGEGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQIQENGVTTTY |
| 50 | | |
| 55 Q33 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRNGEFDYWGQGTLTVSSGGGG |
| Q1.3 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSTFDYWGQGTLTVSSGGGG |
| Q12 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTGTNFDFYWGQGTLTVSSGGGG |
| Q4 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKSHDFDYWGQGTLTVSSGGGG |
| 60 R2 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGLSRFDYWGQGTLTVSSGGGG |
| Q15 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYDHSDFYWGQGTLTVSSGGGG |
| R10 | | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAKSFDYWGQGTLTVSSGGGG |
| 65 | | |

DE 100 27 695 A 1

| | | |
|--------|--|----|
| Q5 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYYDFDYRGQGTLVTVSSGGGG | |
| N6 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNSCGF DYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q32 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLLGFDYWGQGTLVTVSSGGGG | 5 |
| R6 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYSDFDYRGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q9 . 3 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDYSDFDYRGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q24 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNYADF DYRGQGTLVTVSSGGGG | 10 |
| Q3 . 1 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNTSDFDYRGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q25 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRARPFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| N2 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSPFDYWGQGTLVTVSSGGGG | 15 |
| Q3 . 3 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGTTFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q21 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLFGFDYRGQGTLVTVSSGGGG | |
| N4 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRSQRFDYWGQGTLVTVSSGGGG | 20 |
| R3 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNWPYFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q2 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKL PYSFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q30 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKL PYSFDYWGQGTLVTVSSGGGG | 25 |
| Q16 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGREFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| R5 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGQNFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q26 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRHNPF DYWGQGTLVTVSSGGGG | 30 |
| Q34 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTASPFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q6 . 1 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKMTSFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q1 . 2 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKATT FDYWGQGTLVTVSSGGGG | 35 |
| R4 | ADSVKGFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRPPFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| N1 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTASVFDYWGQGTLVTVSSGGGG | 40 |
| R7 | ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKERLQFDYWGQGTLVTVSSGGGG | |
| Q33 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | 45 |
| Q1 . 3 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| Q12 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| Q4 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | 50 |
| R2 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| Q15 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| R10 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | 55 |
| Q5 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| N6 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | 60 |
| Q32 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| R6 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | |
| Q9 . 3 | SGGGGSGGGGSTDIQMTQSPSSL SASVGDRV TITCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLI | 65 |

DE 100 27 695 A 1

| | |
|-----------|--|
| Q24 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q3 . 1 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 5 Q25 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| N2 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q3 . 3 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 10 Q21 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| N4 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| R3 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 15 Q2 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q3 0 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q16 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 20 R5 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q26 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q34 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 25 Q6 . 1 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| Q1 . 2 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| R4 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGEAPKLLI |
| 30 N1 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| R7 | SGGGGSGGGGSTDIQMTOQPSSLSASVGDRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI |
| 35 | |
| Q33 | YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNSTIPRTFGQGTKVEIKR |
| Q1 . 3 | YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSNPATFGQGTKVEIKR |
| 40 Q12 | YSASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNTDPATFGQGTKVEIKR |
| Q4 | YRASDLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWDPPRMFGQGTKVEIKR |
| R2 | YHASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWEPPRTFGQGTKVEIKR |
| 45 Q15 | YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWLPRTFGQGTKVEIKR |
| R10 | YNASMLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLLWPLTFGQGTKVEIKR |
| 50 Q5 | YDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGTASPSTFGQGTKVEIKR |
| N6 | YNASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYTGNPATFGQGTKVEIKR |
| Q32 | YAASWLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSGHPSTFGQGTKVEIKR |
| R6 | YSASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTSANPYTFGQGTKVEIKR |
| 55 Q9 . 3 | YSASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNGATPNTFGQGTKVEIKR |
| Q24 | YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSATPGTFGQGTKVEIKR |
| Q3 . 1 | YSASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGSAPATFGQGTKVEIKR |
| 60 Q25 | YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR |
| N2 | YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR |
| 65 Q3 . 3 | YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR |

DE 100 27 695 A 1

| | | |
|-------|---|----|
| Q21 | YAASSLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPNTFGQGTKVEIKR | |
| N4 | YAASHLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQGQTPTVTFGQGTKVEIKR | |
| R3 | YYASNLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNSFTPYTFGQGTKVEIKR | 5 |
| Q2 | YDASFLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRPPITFGQGTKVEIKR | |
| Q30 | YDASFLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRPPITFGQGTKVEIKR | |
| Q16 | YDASKLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRNPGTFGQGTKVEIKR | 10 |
| R5 | YDASFLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRGPFTFGQGTKVEIKR | |
| Q26 | YDASFLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRGPFTFGQGTKVEIKR | |
| Q34 | YSASRLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRQPGTFGQGTKVEIKR | 15 |
| Q6 .1 | YDASNLLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRQPGTFGQGTKVEIKR | |
| Q1 .2 | YDASNLLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDTRPPVTFGQGTKVEIKR | |
| R4 | YDASVLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRTYPPTFGQGTKVEIKR | 20 |
| N1 | YGASVLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHLNYPLTFGQGTKVEIKR | |
| R7 | YDASNLLQSGVPSRSGSGSTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFGNYPRTFGQGTKVEIKR | |

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin auch Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationspepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese Aminosäuresequenzen kodieren, DNA und Peptid- sowie Peptidteilsequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere handelt es sich um die Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden mit den folgenden Sequenzen Nr. 32 bis 47.

(Die Bezeichnung, z. B. S1, entspricht einem bestimmten isolierten Klon; die Sequenzen der verschiedenen Peptide sind gegeneinander ausgerichtet)

| | | |
|--------------|-------------------|----|
| Nr. 32: S1 | CEYYDVPMAR | |
| Nr. 33: S12 | CDYPSRLIDLC | 35 |
| Nr. 34: R01 | CGLACERPCGWVC | |
| Nr. 35: R05 | CLGGCERPCMYS | |
| Nr. 36: R013 | CRGRCGEWCSPRC | 40 |
| Nr. 37: R06 | CRGRCDQRCSR | |
| Nr. 38: R012 | CPARCGVPCAMGC | |
| Nr. 39: V11 | CIPHRHDGC | 45 |
| Nr. 40: V4 | CQPHRYDKSLPC | |
| Nr. 41: V10 | CTTRLLNEDGSC | |
| Nr. 42: U7 | LHGPLWD | 50 |
| Nr. 43: U10 | LHGPLGM | |
| Nr. 44: U6 | LHGPLWE | |
| Nr. 45: U7a | LHGPLWDGAAGAETVES | 55 |
| Nr. 46: U10a | LHGPLGMGPLGPKLLKV | |
| Nr. 47: U6a | LHGPLWEGPLGPKLLKV | 60 |

Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind (z. B. Kohlenhydrat-Antigene) werden, ähnlich wie Konformationsepitope von Proteinen, vom Immunsystem als dreidimensionale Muster von Ladungen und anderen molekularen Wechselwirkungen wahrgenommen und unterliegen wie diese Einschränkungen bei der Generierung einer zellulären Immunantwort. Auch in diesen Fällen kann die erfundungsgemäße Selektion von Mimikry-Peptiden mittels der Phagen-Display-Technik zu einem "Umschreiben" des Antigens in eine Peptid-Sequenz führen, die wiederum die Anwendung der DNA-Vakzinierungstechnik ermöglicht, vgl. Beispiel 2.

Gegenstand der Erfindung sind auch Protein-Sequenzen antiidiotypischer Antikörperfragmente gegen TF sowie Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop sowie alle DNA Sequenzen, die diese

DE 100 27 695 A 1

Aminosäuresequenzen kodieren und DNA sowie Protein- bzw. Peptid- sowie -teilesequenzen, die von diesen abgeleitet werden und die gleichen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere handelt es sich um die folgenden Protein-Sequenzen antiidiotypischer Antikörperfragmente gegen TF mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71.

5 Nr. 48 - >H16

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSMIDGSGSQTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDDFDYWGQGTLTVSSGGGGSGGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVG
10 DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
SYSTPNTFGQGTKVEIKR

15 Nr. 49 - >P3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISYSGATTNYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDDASFDYWGQGTLTVSSGGGGSGGGGGSTDIQMTQSPSSLSASVG
20 DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ
DYGGPTTFGQGTKVEIKR

25 Nr. 50 - >P8

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 27 695 A 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISATGGSTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAVDTAVYYCAKSSDGFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASNLSQGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
ASSAPATFGQGTTKVEIKR

5

Nr. 51 - >H6

10

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISAQGLTTTYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRSSFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
RKLLPWTFGQGTTKVEIKR

15

Nr. 52 - >H1

20

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSITELGRSTQYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPWPHFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
AARRPTTFGQGTTKVEIKR

25

Nr. 53 - >H13

30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSKISELGRNTSYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDITAFDYWGQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
SMRMPPTFGQGTTKVEIKR

35

Nr. 54 - >K3

40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTSSFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
RRHTPTTFGQGTTKVEIKR

45

Nr. 55 - >K3

50

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIQWSGESTWYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTSSFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASLLQSGVPSRFSGSGETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
RRHTPTTFGQGTTKVEIKR

55

Nr. 56 - >K4

60

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIQFSGQGTRYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLSTFDYWQGTLTVSSGGGSGGGGGGSTDIQITQSPSSLASAVG

65

DE 100 27 695 A 1

DRVТИTCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYRASHLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
GYRQPTTFGQ
5 GTKVEIKR

Nr. 57 - >K2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIRPLGSATQYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSNAFDYWQGTLVTVSSGGGSGGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИTCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
15 TTRPPTTFGQGTKVEIKR

Nr. 58 - >J6

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDISEQGARTMYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTPAFDYWQGTLVTVSSGGGSGGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИTCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
25 MNNKPNTFGQGTKVEIKR

Nr. 59 - >E3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSQITGLGSQTRYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGETAFDYWGQGTLVTVSSGGGSGDIQMTQSPSSLASAVGDRVТИCRAS
QSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRQRPSTFGQ
35 GTKVEIKR

Nr. 60 - >K1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSNITQMGMTTAYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGEQTFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИTCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
45 RRTHPQTFGQGTKVEIKR

Nr. 61 - >E5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISQTGTRTKYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSASF DYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGGGSTDIQMTQSPSSLASAVG
DRVТИTCRASQSISYYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
55 VTHPNTFGQGTKVEIKR

Nr. 62 - >K2+

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQVKSWTRWGQGTLVTVSSGGGSGGGGGSGSALSSELTQDPAVSVALGQT
65 VRITCRGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDeadYYCNSRD

DE 100 27 695 A 1

SSGNHYVFGGGTKLTVLG

Nr. 63 - >K4+

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCARGRRKQDKSTRWGQGTLVTVSSGEGGSGGGSGGSALSSELTQDPAVVAL
GQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDeadYYCNS
RDSSGSSSVFGGGTKLTVLG

5

Nr. 64 - >K4-

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLQMDSLRAEDTAVYYCARGRRKQDKSTRWGQGTLVTVSSGEGGSGGGSGGSALSSELTQDPAVVALGQTV
RITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDeadYYCNSRDS
SGSSSVFGGGTKLTVLG

15

20

Nr. 65 - >K9+

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLEWVSYI SSSGSTIYYADSVKGRFTISRDN
AKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCARDPFHPWGQGTLVTVSSGGGGGGGGSGGSALSSELIQDPAVVALGQTV
ITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDeadYYCNSRDSS
GTVFGGGTKLTVLG

25

30

Nr. 66 - >K1+

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYSPSLKS RATISVDK
SKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARQDMTQQTSWGQGTLVTVSSGGGGGGGGSGGSALQSVL TQPPSASGTPGQ
RVTISCGSSSNIGSNVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA
AWDDSLRNLVFGEGTKLTVLG

35

40

Nr. 67 - >K3+

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCVVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSPNYSPSLKS RATISVDK
SKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARQDMTQQTSWGQGTLVTVSSGE GGSGEGGSALQSVL TQPPSASGTPGQ
RVTISCGSSSNIGSNVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCA
AWDDSLRNLVFGEGTKLTVLG

45

50

Nr. 68 - >ZA4

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQP
PGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKS RVTISVDKSKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARDK
GGWGQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSGGSALQSVL TQPPSASGTPGQ RVTISCGSSSNIGSN
TVN WYQQLPGTAPKLLIY SNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA AW
DDSLRSLVFGGGTKLTVLG

55

60

65

Nr. 69 - >ZA36

5 QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWWSVRQPPGKGLEWIGEIH
 SGSTNYNPSLKSRTVISVDKSKNQFSLKLSSVTAAADTAVYYCARPSSIWGQGTLTVSSG
 GGGGGGGGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRTISCSSSNIGSNYVYQQLPGTAPK
 10 LLIYRNNQRPSGVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLSEDEADYYCAAWDDSLRSLVFGGGTK
 LTVLG

15 Nr. 70 - >ZA14

15 QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWWSVRQPPGKGLEWIGEIH
 GSTNYNPSLKSRTVISVXSKNQFSLKLSSVTAXDTAVYYCARPSHHAGTHTWQGTLVT
 20 VSSGGGGGGGGGGGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRTISCSSSNIGSNNTVNWYQQLPG
 TAPKLLIYSNNQRPSGVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLRALVFG
 GGTKLTVLG

25

Nr. 71 - >Z9

25 QVOLQESGAGLLKPSETLSLTCAVYGGFSGGYWSWIROQPPGKGLEWIGEINHSGS
 30 TNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAAADTAVYYCARKGLNFGPWQGTLTVSSG
 GGGGGGGGGGSALQSVLTQPPSASGTPGQRTISCSSSNVGNSNTVNWYQQLPGTAPK
 LLIYSNNQRPSGVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLRSYVFGGGTK
 35 LTVLG

Desweiteren handelt es sich um die Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den folgenden Sequenzen Nr. 72 bis 96.

(Die Bezeichnung, z. B. S1, entspricht einem bestimmten isolierten Klon)

| | |
|---------------|---------------|
| 40 Nr. 72: T1 | CLREGHFAFC |
| Nr. 73: T14 | CGMLTPAWIKC |
| Nr. 74: T4 | CETFSNLAFLC |
| 45 Nr. 75: T7 | CEGPEIPAFVC |
| Nr. 76: T3 | CESMVEPAWVC |
| Nr. 77: T15 | CTNDIMPPWVC |
| 50 Nr. 78: T2 | CDGLLLPIWAC |
| Nr. 79: T11 | CAGEFVPVWAC |
| Nr. 80: T16 | CDLGLKPAWLC |
| 55 Nr. 81: X3 | CGPMCSGSCVPQC |
| Nr. 82: X9 | CDAGCNFFCPWRC |

60

65

| | | |
|-------------|---------------|----|
| Nr. 83: X2 | CGPMCSGSCXPQC | |
| Nr. 84: Y8 | VWWWQWS | |
| Nr. 85: Y1 | MWRPFWL | 5 |
| Nr. 86: Y4 | PPWVXHL | |
| Nr. 87: Y9 | LIPQWIV | |
| Nr. 88: W4 | CTPADMSGC | 10 |
| Nr. 89: W3 | CTPADMSGC | |
| Nr. 90: W16 | CPSVWMLDLGPC | |
| Nr. 91: W15 | CHGLTPLC | 15 |
| Nr. 92: W8 | CGPMMMLWHW | |
| Nr. 93: W5 | CTRHIHWGNNAHW | |
| Nr. 94: W14 | CTPADMSGW | 20 |
| Nr. 95: A1 | CFRGGPWWSLC | |
| Nr. 96: A2 | CAVRTWVISEC | |

Die Erfindung wird durch Ausführungsbeispiele näher erläutert, soll jedoch auf diese Beispiele nicht beschränkt werden. 25

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

30

Herstellung der Hybridomzelllinie A76-A/C7 und von Antikörpern

Balb/c-Mäuse wurden mit einer Suspension lebender menschlicher Mammakarzinonzzellen der Zelllinie T-47D (Keydar, I., et al., Eur J Cancer, 15: 659, 1979) nach Behandlung mit Neuraminidase (*V. cholerae*) ohne Adjuvans i. p. immunisiert. Als Fusionszelllinie diente X63-Ag8.653 (Kearney, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomtechnik selbst wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale Antikörper. Herstellung und Charakterisierung", Berlin 1985; Friemel, H., "Immunologische Arbeitsmethoden", 4. Aufl., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hydridomzelllinien produzierten monoklonalen Antikörper (mAk) basierte auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Glykoproteinen und synthetischen Peptiden und Glykopeptiden, Immunfluoreszenzanalysen mit diversen Zelllinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebsschnitten. Für den mAk A76-A/C7 wurde das epitheliale Muzin, MUC1, als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt. Als Isotyp wurde IgG1, k, mit einem kleinen Anteil von IgM der gleichen Spezifität mit Hilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt. Ein Epitop-Mapping im Rahmen des ISOBM TD-4 International Workshop on Monoclonal Antibodies against MUC1 (Tumor Biol. 19, Suppl. 1, 1998) definierte das Epitop als APDTRPAP. Weitere Untersuchungen unter Benutzung synthetischer, glykosylierter und nicht glykosylierter Peptide zeigten, daß das Epitop des mAk A76-A/C7 in starkem Maße durch seine Konformation bestimmt wird: 35

- Der Antikörper bindet nur geringfügig an eine einzelne Einheit (ein Repeat), obgleich diese die Epitopsequenz enthält.
- Die Bindung an nicht glykosylierte Peptide ist von der Länge des Peptids, genau genommen von der Zahl der aneinandergereihten Repeats, abhängig (Abb. 1a). Aus der Literatur ist bekannt, daß sich die native Konformation des PDTRP-Motivs erst bei einer Peptidlänge von mehr als 3 Repeats ausbildet (Fontenot, J. D., et al., J Biomol Struct Dyn 13: 245, 1995).
- Die Bindung des mAk A76-A/C7 an eine einzelne MUC1-Einheit (1 Repeat) wird stark erhöht, wenn diese im Bereich des Epitops am Thr mit GalNAc- oder Galβ1-3GalNAc-glykosyliert ist (Abb. 1b; siehe auch Karsten, U., et al., Cancer Res, 58: 2541, 1998). 55

Der Antikörper wurde mittels Ammoniumsulfatfällung gefolgt von einer Affinitätschromatographie an ProteinA-Sepharose gereinigt. 60

Gewinnung von humanen rekombinannten Antikörperfragmenten, die das konformationsabhängige Epitop des MUC1 imitieren, aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikörper-Genbibliothek verwendet, die humane single-chain Antikörperfragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikörper-Genbibliothek (Griffin 1 Library; <http://www.mrc-cpe.cam.ac.uk/~phage/>) besteht aus mehr als 10^9 Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikörper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem 65

DE 100 27 695 A 1

Peptidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths, A. et al., 1994, EMBO J., 13: 3245–3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besteht aus scFv mit dem gleichen Framework (singleframework library), die durch Bindung an Protein L und Protein A auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektioniert wurde (I. Tomlinson, 9th anniversary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1998; I. Tomlinson, 10th anniversary conference: "Antibody engineering", IBC-Conferences, San Diego 1999, Speaker-Abstract). Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2–3 Runden selektioniert (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte monoklonale Antikörper A76-A/C7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (Immuno-tube, Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisiert wurde. Alternativ wurde A76-A/C7 mit den Phagen inkubiert; die an die Antikörper gebundenen Phagen wurden durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgG Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gebundenen Phagen (3 h bei RT) wurden nach stringenter Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tween20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das in der PDTR mit GalNAc glykosylierte Tandem-Repeat (100 µg/ml; Biosynthan, Berlin-Buch) eluiert und anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen vermehrt und erneut selektioniert.

Gewinnung von Mimikry-Peptiden, die das konformationsabhängige Epitop des MUC1 imitieren, aus Peptid-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiotypischen Antikörpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Genbibliothek erhalten von Dr. H. Gollasch; Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 10^7 verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen. Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert (CX9C) und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht werden. Die Selektion und Testung erfolgte wie bei der Generierung der antiidiotypischen Antikörper beschrieben. Analog dazu wurden mit weiteren Peptidbibliotheken zusätzliche lineare und zirkuläre Mimikry-Peptide gewonnen. Dabei handelt es sich um Peptid-Bibliotheken, die analog der oben beschriebenen Peptid-Bibliothek hergestellt wurden. Bei den exprimierten Peptiden handelt es sich um lineare Peptide mit 7 Aminosäuren und um zirkuläre Peptide mit 7 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Cysteinen (CX7C), um zirkuläre Peptide mit 10 randomisierten Aminosäuren, flankiert von zwei Cysteinen (CX10C), und um zirkuläre Peptide mit insgesamt 9 randomisierten Aminosäuren, mit zwei internen und zwei flankierenden Cysteinen (CX3CX3CX3C).

35 Spezifitätstests der Mimikry-Peptide und der antiidiotypischen Antikörperfragmente

Die selektionierten Peptide und Antikörperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an den mAk A76-A/C7 sowie in Form einer Negativ-Kontrolle an andere IgG und IgM-mAk getestet. Außerdem wurden sie in ELISA-Tests auf ihre Bindung an eine Reihe von gut charakterisierten MUC1-spezifischen Antikörpern geprüft, die sich in ihrer Feinspezifität unterscheiden. Für die ELISA-Tests wurde die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet. Die antiidiotypischen svFv und die Mimikry-Peptide lassen sich dabei in Gruppen unterteilen, die:

- ausschließlich an A76-A/C7 binden
 - an A76-A/C7 und an andere MUC1-spezifische Antikörper binden, die entweder nur an das Konformationsepitop (in der PDTR-Region glykosyliertes MUC1-Tandem-Repeat) binden (Typ A) oder deren Bindung durch die PDTR-Glykosylierung des MUC1 Tandem Repeats (Konformationsinduktion) stark erhöht wird (Typ B)
 - an MUC1-spezifische Antikörper, die neben Typ A und B auch MUC1-spezifische Antikörper binden, die in gleichem Maße glykosylierte und unglykosylierte MUC1-Tandem-Repeats binden (Typ D)
 - eine starke Bindung an MUC1-spezifische Antikörper haben, die sich bezüglich der Glykosylierung der PDTR-Region des MUC1-Repeats zu A76-A/C7 umgekehrt verhalten und das glykosylierte MUC1-Peptid nicht oder wesentlich geringer als das nichtglykosylierte MUC1-Peptid binden (Typ C). Dabei können diese Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen scFv auch an andere Typen der MUC1-spezifischen Antikörper binden.

Die Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden außerdem in ELISA-Inhibitionstests darüber hin untersucht, ob sie, in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv (allein oder an Phagen gekoppelt) die Bindung des A76-A/C7 an das glykosylierte MUC1-Peptid (im Epitop PDTR mit GalNAc glykosyliertes Tandem-Repeat) und nichtglykosylierte Oligomere des 20-mer Tandem-Repeats spezifisch und konzentrationsabhängig hemmen. Diese Versuche wurden mit Streptavidin-beschichteten Mikrotestplatten (BioTeZ, Berlin-Buch) und biotinylierten MUC1-Peptiden (Biosynthan, Berlin-Buch; Abb. 1c) sowie mit normalen ELISA-Testplatten, auf denen die MUC1-Peptide durch Antröcknen immobilisiert wurden, durchgeführt.

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikörperfragmenten in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLH oder gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit inkomplettem Freudschem Adjuvans, immunisiert. Dabei wurden Mischungen von antiidiotypischen scFv-Phagen beziehungsweise Mimikry-Peptid-Phagen aus jeweils den verschiedenen Gruppen (s. o.) verwendet. Drei Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans geboostert. Die Boosterung wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben). Die Mischungen der antiidiotypischen scFv sowie der Mimikry-Peptide erzeugen eine starke Reaktion

gegen das konformationsabhängige Epitop des MUC1.

Konstruktion der DNA-Vakzine und Testung an der Maus

Die antiidiotypischen scFv wurden direkional in einen DNA-Vakzinierungsvektor kloniert. Dabei wurden die scFv durch SfiI und NotI aus dem Phagemid Vektor ausgeschnitten und direktional in verschiedene DNA-Vakzinierungsvektoren kloniert die zuvor mit den gleichen Enzymen gespalten wurden. Ein geeigneter Vektor hierbei ist der Vektor pVAC2 (I. Harmer et al., Keystone Symposium "DNA-Vaccines", Snowbird, USA, 1999; Poster und Posterabstract), der nach erfolgter Einfügung des scFv in den DNA-Vakzinierungsvektor, ein Fusionsprotein aus dem antiidiotypischen scFv mit einem Tetanus-Toxoid kodiert. Das Tetanustoxoid hat dabei die Eigenschaft eines Adjuvans und verstärkt die Immunreaktion gegen den fusionierten Proteinanteil C. King et al., 1998, Nat. Medicine 4: 1281-86).

5

Die Mimikry-Peptide wurden ebenfalls in verschiedene DNA-Vakzinevektoren kloniert. Die Klonierung erfolgte nach der an sich bekannten Methode der PCR-Klonierung, bei der mit Hilfe synthetischer Primer die Sequenzen die für die Mimikry-Peptide kodieren, in die DNA-Vakzinierungsvektoren eingefügt wurden. Dabei wurden ebenfalls DNA-Vakzinierungsvektoren auf der Basis des pVAC2 hergestellt, die jeweils für ein Fusionsprotein des Mimikry-Peptides mit dem Tetanustoxoid kodieren.

10

Die DNA der Vakzinierungsvektoren wurde nach an sich bekannten Methoden vermehrt, gereinigt und anschließend Mäusen injiziert. Dabei wurden für die Immunisierung Mischungen von DNA-Vakzinierungsvektoren, die antiidiotypische scFv beziehungsweise Mimikry-Peptide als Fusionsprotein mit dem Tetanustoxoid kodieren, die jeweils aus den verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichen Bindungsmustern für MUC1-spezifische Antikörper (s. o.) stammen, verwendet. Als Dosis wurden 50 µg bzw. 200 µg an Gesamt-DNA verwendet und intramuskulär appliziert. Vier Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz geboostert und die Boosterung nach 4 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörper getestet, die spezifisch das konformationsabhängige Epitop des MUC1 erkennen (Versuchsaufbau wie oben).

15

Die Immunisierung mit den Mischungen der DNA-Vakzinevektoren, ergab sowohl bei den antiidiotypischen scFv als auch bei den Mimikry-Peptiden die kodierenden DNA-Vektoren eine starke humorale Immunreaktion gegen das konformationsabhängige Epitop des MUC1 sowie eine starke Reaktion gegen das Tetanustoxoid.

20

Vakzine im Tumor-Challenge Modell

25

Im Maus Tumor-Challenge Modell wurden verschiedene Maustumorzelllinien (3T3 und P815) verwendet, die mit der cDNA der Transmembran-Form des humanen MUC1 stabil transfiziert. Die MUC1-positiven Mauszelllinien exprimieren das Konformationsepitop des MUC1, das durch Immunbindungsstudien mit dem A76-A/C7 getestet wurde. Für die Studien wurden mehrere Mäusestämme verwendet (Balb/c, DBA/2 und C57BL/6). Nach der Vakzinierung der Mäuse nach dem unten beschriebenen Prime-Boost-Protokoll wurden die Mäuse mit 10^6 bis 10^7 Tumorzellen in 200 µl PBS subkutan in der Nähe des Peritoneum injiziert und das Tumorwachstum (Tumorgröße in mm) über 20-30 Tage gemessen.

30

Vakzinierungsschema Prime-Boost

35

Es wurden für die Immunisierungen (Priming) eine Kombination aus DNA-Vakzinierungsvektoren (kodierend für scFv-Tetanustoxoid- bzw. Mimikry-Peptid-Tetanustoxoid-Fusionsprotein) mit jeweils zwei Kandidaten aus den 4 unterschiedlichen Gruppen der antiidiotypischen scFv bzw. Mimikry-Peptide verwendet. Für die Boosterung wurden die gleichen Kombinationen der antiidiotypischen scFv bzw. Mimikry-Peptide jedoch in ihrer Proteinform in inkomplettem Freundschem Adjuvans verwendet. Hierfür wurden die scFv nach an sich bekannten Verfahren durch eine Nickel-Chelat-Chromatographie gereinigt und die Mimikry-Peptide nach an sich bekannten Verfahren chemisch an KLH gekoppelt. Für die Immunisierung wurden 50-200 µg gesamt-DNA intramuskulär appliziert und für die scFv und Mimikry-Peptide 10-200 µg intraperitoneal. Die zeitlichen Abstände waren 3 Wochen und die Boosterungen erfolgten 2-3 mal.

40

Als Kontrolle wurden die DNA-Vakzinierungsvektoren für ein scFv mit einer Spezifität gegen ein irrelevantes bakterielles Protein bzw. für ein irrelevantes Peptid (SSGSSSSGS), beziehungsweise deren gereinigte scFv oder der Peptid-KLH Komplex verwendet. Für die verschiedenen Versuchsansätze wurden jeweils 5-10 Tiere untersucht.

45

Die Versuche zeigen, dass eine Vakzinierung nach dem Prime-Boost-Protokoll das Wachstum von injizierten MUC1-positiven Maus-Tumorzelllinien verhindert oder auf eine minimale Größe reduziert (0-20 mm² nach 20 Tagen). Die gleiche Vakzinierung erreicht bei darauffolgender Injektion mit den gleichen Tumorzellen ohne transfiziertes MUC1 eine Tumogröße von durchschnittlich über 200 mm² (nach 20 Tagen). Auch die Injektion von MUC1-positiven Maus-Tumorzelllinien in Mäuse ohne vorherige Vakzinierung ergibt eine starke Tumorwachstum (> 200 mm² nach 20 Tagen). Eine Immunisierung und Boosterung mit den Proteinen der antiidiotypischen scFv bzw. den Mimikry-Peptiden an KLH gekoppelt ohne DNA-Vakzinierungsvektoren ergibt eine Immunantwort gegen die MUC1-Tumorzellen, die Tumorprotektion ist jedoch um ein Vielfaches geringer als bei dem Prime-Boost Protokoll mit den DNA-Vakzinierungsvektoren.

50

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Vakzinierung mit DNA-Vakzinierungsvektoren, die für antiidiotypische scFv bzw. Mimikry-Peptide kodieren, eine ausgezeichnete Tumorprotektion ergibt. Diese Reaktion ist MUC1 spezifisch. Sie ist um ein Vielfaches besser oder überhaupt möglich im Vergleich zu Vakzinierungsstudien mit den Proteinen der antiidiotypischen scFv bzw. Mimikry-Peptiden ohne vorangegangene Immunisierung mit den entsprechenden DNA-Vakzinierungsvektoren.

55

Damit ist gezeigt, dass die erfundungsgemäße Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene durch DNA-Vakzinierungsvektoren von Mimikry-Strukturen eine erfolgreiche Form der Bekämpfung von Tumoren ist, die diese konformationsabhängigen Antigene tragen.

60

65

Beispiel 2

Herstellung der Hybridomzelllinien A78-G/A7 und von Antikörpern

5 Balb/c-Mäuse wurden im Fall des A78-G/A7 (siehe auch Karsten, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995), mit 100 µg Asialoglykophorin (Sigma, Deisenhofen) in PBS, gemischt mit Freundschem Adjuvans, intraperitoneal immunisiert. Nach 24 h wurde 100 µg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid in PBS i. p. verabreicht. Die Boosterung erfolgte nach 2 Wochen mit 100 µg Asialoglykophorin. Als Fusionszelllinie diente jeweils X63-Ag8.653 (Kearney, J. F., et al., J Immunol 123: 1548, 1979). Die Hybridomtechnik wurde nach Standardmethoden (z. B. Peters, H. H., et al., "Monoklonale 10 Antikörper, Herstellung und Charakterisierung", Berlin 1985; Friemel, H., "Immunologische Arbeitsmethoden", 4. Aufl., Jena 1991) durchgeführt. Die Spezifitätsanalyse der von den Hybridomzelllinien produzierten monoklonalen Antikörper basierte auf Enzymimmunoassays mit natürlichen Glykoproteinen, synthetischen Peptiden und Glykopeptiden, Glykolipiden und Neoglykolipiden und synthetischen Polyacrylamid-Kohlenhydrat-Konjugaten, Absorptionsanalysen an synthetischen Kohlenhydratkongugaten (Synsorb, Chembimed, Edmonton, Canada), Immunfluoreszenzanalysen mit diversen Zelllinien sowie immunhistochemischen Untersuchungen an Gewebsschnitten. Für den A78-G/A7 wurde das tumorassoziierte Kohlenhydratepitop Thomsen-Friedenreich (TF), als spezifisches Antigen eindeutig bestimmt:

- A78-G/A7 bindet ausschließlich an das Disaccharid TF in der α -anomeren Konfiguration (TF α ; Gal β 1-3GalNAc α 1-O-Ser/Thr) auf natürlichen und synthetischen Strukturen, wie es natürlich nur auf Glykoproteinen in Form einer direkten O-glykosidischen Bindung an Serine oder Threonine vorkommt. TF β , das endständig an Glykanketten von Glykolipiden vorkommen kann, sowie andere Kohlenhydratstrukturen, Peptid- oder Lipidanteile werden dagegen nicht gebunden.
- A78-G/A7 bindet hochspezifisch an verschiedene Karzinomzelllinien in Immunfluoreszenzuntersuchungen und an verschiedene Karzinome in histochemischen Untersuchungen. (Cao, Y., et al., Histochem Cell Biol 106: 197, 1996; Cao, Y., et al. Cancer 76: 1700, 1995; Cao, Y., et al., Virchows Arch 431: 159, 1997; Karsten, U., et al., Hybridoma 14: 37, 1995).
- Als Isotyp wurde für A78-G/A7 der Isotyp IgM, k, mit Hilfe eines kommerziellen Isotyping Kit (Pharmingen, San Diego, USA) ermittelt.

- 30 A78-G/A7 wurde aus Zellkulturüberständen mittels einer Ammoniumsulfatfällung, gefolgt von einer Affinitätschromatographie an einer ProteinG-Affinitätsmatrix zur Abreinigung von ungewünschten IgG Antikörpern aus dem Kälberserum und schließlich mit einer Affinitätschromatographie mittels einer Ziege-anti-Maus-Ig-Affinitätsmatrix (Perzellulose, BioTeZ, Berlin-Buch) gereinigt (Dr. G. Butschak).
- 35 Herstellung von humanen rekombinannten Antikörperfragmenten gegen das Thomsen-Friedenreich Antigen aus Antikörper-Genbibliotheken mit Hilfe der Phagen-Display-Technik

40 Es wurden zwei verschiedene synthetische Antikörper-Genbibliotheken verwendet, die humane single-chain Antikörperfragmente (scFv) darstellen. Die eine Antikörper-Genbibliothek besteht aus mehr als 10^{10} Phagen mit jeweils verschiedenen Kombinationen der variablen Regionen der schweren und leichten Ketten humaner Antikörper mit zum Teil randomisierten hypervariablen Regionen, welche mit einem Peptidstück (Linker) verbunden sind und kovalent an ein Phagenhüllprotein (pIII) gebunden sind. Sie leitet sich aus einer anderen Antikörper-Genbibliothek ab (Griffiths, A. et al., 1994, EMBO J., 13: 3245-3260). Die zweite, kleinere Genbibliothek besteht aus scFv, die auf aktive Faltung der Antikörperfragmente vorselektioniert wurden. Die erste Bibliothek stammt aus dem Labor Dr. G. Winter und die zweite aus dem Labor Dr. I. Tomlinson (jeweils MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK). Die spezifischen Phagen wurden in 2-3 Runden selektiert (Phagen-Panning) unter Verwendung der proteolytischen Selektionsmethode mit dem Helferphagen KM13 (Kristensen, P. und Winter, G., Folding & Design, 3: 321, 1998). Als Antigen diente der gereinigte A78-G/A7 (35 µg/ml in 4 ml), das in einem Teströhrchen (Immunotube, Nunc, Wiesbaden) über Nacht bei 4°C in PBS immobilisiert wurde. Alternativ wurde der gereinigte Antikörper mit den Phagen inkubiert; die an den Antikörper gebundenen Phagen durch Magnetbeads mit immobilisierten anti-IgM Antikörpern (Deutsche Dynal, Hamburg) gewonnen. Die in den Selektionsrunden spezifisch gebundenen Phagen (3 h bei RT) wurden nach stringenten Waschschritten (bis zu 20 mal PBS/0.1% Tween20 und darauffolgend 20 mal PBS) durch das das TF α -tragende Glykoprotein Asialoglykophorin (100-165 µg/ml) spezifisch eluiert und teilweise anschließend mit Trypsin (proteolytische Selektionsmethode) behandelt. Zwischen den Selektionsrunden wurden die eluierten Phagen in den Bakterien mit Helferphagen vermehrt und erneut selektiert. Es wurden 2 bis 3 Selektionsrunden durchgeführt.

Identifizierung von Peptiden mit Hilfe einer Peptid-Genbibliothek, die spezifisch das Thomsen-Friedenreich Antigen imitieren

- 60 Analog dem Beispiel zur Generierung von antiidiotypischen Antikörpern wurde in mehreren Selektionsrunden aus einer Peptid-Genbibliothek (Oligino, L., et al., J Biol Chem 272: 29046, 1997), die 10^7 verschiedene kurze Peptide an das Phagenhüllprotein pIII gekoppelt besitzt, spezifisch bindende Peptide gewonnen (in Zusammenarbeit mit Dr. H. Golillasch, Robert-Rössle-Klinik, Berlin-Buch). Die exprimierten Peptide sind randomisierte Nonapeptide, die von zwei Cysteinen flankiert und damit zirkularisiert werden, wodurch die Stabilität und die Affinität erhöht wird. Die Selektion und 65 Testung erfolgte wie in der Generierung der antiidiotypischen Antikörper beschrieben.

Spezifitätstests der Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmenten

Die selektionierten Peptide und Antikörperfragmente wurden in ELISA-Tests auf ihre Bindung an TF-spezifische Antikörper und an das Pflanzenlektin PNA (Peanut Agglutinin, *Arachis hypogaea* Lektin; Sigma), das auch, wenn auch nicht ausschließlich, das Thomsen-Friedenreich-Antigen bindet, sowie zur Kontrolle an andere IgM und IgG-Antikörper getestet. Hierfür wurden die an Phagen gekoppelte Form der Peptide und Antikörperfragmente verwendet, die zuvor durch eine in 96-Well Platten durchgeführte Polyethylenglykol-Fällung gereinigt wurden. Die potentiellen Mimikry-Peptide und antiidiotypischen Antikörperfragmente wurden in ELISA-Inhibitionstests daraufhin untersucht, ob sie die Bindung des A78-G/A7 und/oder andere TF-erkennender Antikörper und Lektine an das Disaccharid TF α spezifisch hemmen. Dabei wurde das das TF α tragende Glykoprotein Asialoglykophorin auf ELISA-Platten durch Antrocknen immobilisiert, und die Bindung der monoklonalen Antikörper und Lektine durch die Mimikry-Peptide oder antiidiotypischen Antikörperfragmente in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine oder gekoppelt an Phagen konzentrationsabhängig inhibiert (**Abb. 2**). 5

Inzuchtmäuse des Stammes Balb/c und des Stammes NMRI wurden intraperitoneal mit Mimikry-Peptiden und antiidiotypischen Antikörperfragmenten in Form der synthetisierten Peptide oder gereinigten scFv alleine, jeweils gekoppelt an das Protein KLH oder gekoppelt an Bakteriophagen in PBS, gemischt mit komplettem Freundschem Adjuvans, immunisiert. Drei Wochen später wurde mit dem gleichen Ansatz jedoch ohne Adjuvans geboostert. Die Boosterung wurde nach 3 Wochen wiederholt und 10 Tage später den Mäusen Blut entnommen. Das Serum wurde in ELISA-Tests auf Antikörperbindungen gegen das Thomsen-Friedenreich-Antigen untersucht. 10 15 20

Vakzinierung mit TF-imitierenden Peptiden im Maus-Tumormodell

Zellkultur

Die Maus-Colon-Karzinom-Zelllinie C-26 wurde im Medium RPMI 1640 mit Zusatz von 10% fetalem Kälberserum gehalten. 25

Tumormodell

In Mäuse des Stammes Balb/c wurden 10^5 Zellen der syngenen Colon-Karzinom-Zelllinie C-26 s. c. transplantiert, und zwar in zwei Varianten: a) unbehandelt und b) mit Neuraminidase aus *V. cholerae* (Serva, Heidelberg) vorbehandelt (TF-positiv). In wöchentlichen Intervallen wurde die Tumogröße extern ermittelt. Nach 3 Wochen wurden die Tiere getötet und jeweils die Leber herauspräpariert, um die Zahl der an der Oberfläche der Leber sichtbaren Metastasen zu ermitteln. 30

Vakzinierung

Die Vakzinierung der Mäuse wurde 6 Wochen vor der Tumortransplantation begonnen. Die Phagenpräparation bzw. die gereinigten scFv (sowie entsprechende Kontrollen) wurden mit inkomplettitem Freund-Adjuvans 1 : 1 emulgiert und i. p. injiziert. Vier Wochen später wurde geboostert (ohne Adjuvans). Nach weiteren 2 Wochen wurde die Tumortransplantation (Tumor-Challenge) mit unbehandelten und Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen vorgenommen. 40

Ergebnis

Die vorliegenden Ergebnisse mit drei der genannten antiidiotypischen-scFv zeigten, daß die Angangsrate der Tumoren bei den Neuraminidase-behandelten C-26-Zellen durch die Vakzinierung signifikant erniedrigt werden kann (auf 3–16% der Kontrolle; Kontrolle: 100% Angangsrate). Darüber hinaus entsprach die Zahl der Lebermetastasen bei den vakzinierten Tieren annähernd der der Tiere, die mit unbekittelten (TF-negativen) C-26-Zellen transplantiert worden waren (rund 2 pro Leber), während die nicht vakzinierten Kontrolltiere mit TF-positiven C-26-Zellen 5–9 Metastasen pro Leber aufwiesen. 45 50

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1c

Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das MUC1-Glykopeptid (Biotin-Ahx-APPAHGVTSAAPD-Thr(α -D-GalNAc)-RPAPGSTAPPAHGVTSA) durch scFv-Phagen. Das MUC1-Glykopeptid wurde an die Streptavidin-ELISA-Platte immobilisiert (5 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A76-A/C7 (1 : 80 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv-Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil von abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die MUC1-Glykopeptidplatte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen Q6, Q7 und Q8 sind Beispiele für antiidiotypische scFv, während Q4 und Q10 Beispiele für Kontrol-scFv sind, die den A78-A/C7 zwar binden, jedoch keine antiidiotypischen-scFv sind. 55 60 65

Abb. 2

Inhibition der A78-G/A7 Bindung an Asialoglykophorin durch scFv-Phagen. Das Asialoglykophorin (A-GP) wurde an die ELISA-Platte durch Antrocknen immobilisiert (25 ng/Well) und anschließend mit 30% FKS in RPMI blockiert. Kulturüberstand des A78-G/A7 (1 : 20 verdünnt) wurde mit den durch eine Polyethylenglykolfällung gereinigten scFv- 65

DE 100 27 695 A 1

Phagen in den angegebenen Konzentrationen (Volumenprozentanteil von abgeglichenen Phagenlösungen in PBS) für eine Stunde vorinkubiert und anschließend für 2 Stunden auf die A-GP Platte gegeben. Der Nachweis erfolgte über einen anti-Maus-POD-Antikörper (Dako). Die scFv-Phagen P9, P13, P16, P3 und K3 sind Beispiele für antiidiotypische scFv, während P8 und Q1 Beispiele für Kontrol-scFv sind, von denen P8 zwar den A78-G/A7 bindet, jedoch kein antiidiotyptischer scFv ist und Q1 ein Phage ist, der nicht den A78-G/A7 bindet.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 27 695 A 1

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
 <120> Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene ...

<130> 100 27 695.4

5

<140> 100 27 695.4

10

<141> 2000-05-29

<150> DE199 24 405.7

15

<151> 1999-05-27

<150> DE 199 43 016.0

20

<151> 1999-09-09

<160> 96

25

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

30

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

40

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

45

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

50

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

55

Ser Ser Ile Gln Arg His Gly Thr Trp Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

65

DE 100 27 695 A 1

85

90

95

5 Ala Lys Arg Asn Gly Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

10 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

15 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

20 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

25 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

30 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

35 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

40 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ser
 210 215 220

45 Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

50 <210> 2
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

60 <400> 2
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 65 1 5 10 15

DE 100 27 695 A 1

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

5

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

10

Ser Ser Ile Asn Tyr Asn Gly Asp Ala Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

15

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

20

Ala Lys Ser Ser Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

25

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

30

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

35

Ala Ser Val Gly Asp Gly Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

40

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

45

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

50

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser
 210 215 220

55

Asn Ser Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

60

65

<210> 3

DE 100 27 695 A 1

<211> 240

<212> PRT

5 <213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

15 <400> 3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ser Thr Ile Asn Ala Ala Gly Ala Gln Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

35 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

40 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Ala Lys Thr Gly Thr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

50 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

55 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

60 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

65 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

70 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

75 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

DE 100 27 695 A 1

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn
 210 215 220

5

Thr Asp Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

10

15

<210> 4

<211> 240

<212> PRT

20

<213> Künstliche Sequenz

<220>

25

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

30

<400> 4

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

35

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

40

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Arg Ile Gly Gln Lys Gly Asn Lys Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

45

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

50

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

55

Ala Lys Lys Ser His Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

60

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser.

65

DE 100 27 695 A 1

130 135 140

5 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

10 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

15 Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

20 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
210 215 220

25 Asp Pro Pro Arg Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

30

35

<210> 5

<211> 240

40 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

50 <400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

55

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

60 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

65 Ser Arg Ile Thr Gln Ser Gly Thr Tyr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

DE 100 27 695 A 1

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

5

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 . 85 90 95

Ala Lys Gly Leu Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

10

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

15

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

20

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

25

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

30

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

35

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
 210 215 220

40

Glu Pro Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

45

50

<210> 6

55

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

65

DE 100 27 695 A 1

<400> 6
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Asn Ala Phe Gly Gln Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Asp His Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Trp
 210 215 220
 Leu Pro Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240
 65

DE 100 27 695 A 1

<210> 7
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

5

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MÜCI-Konformationsepitop

10

<400> 7

15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

20

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

25

Ser Gly Ile Asn Ala Ser Gly Thr Leu Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

35

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Lys Ser Ala Lys Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

45

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

65

DE 100 27 695 A 1

| | | | |
|----|--|-----|-----|
| | 180 | 185 | 190 |
| 5 | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser | | |
| | 195 | 200 | 205 |
| 10 | Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu | | |
| | 210 | 215 | 220 |
| 15 | Leu Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | |
| | 225 | 230 | 235 |
| | 240 | | |
| 20 | | | |
| 25 | <210> 8 | | |
| | <211> 240 | | |
| | <212> PRT | | |
| 30 | <213> Künstliche Sequenz | | |
| | <220> | | |
| 35 | <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop | | |
| | <400> 8 | | |
| 40 | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly | | |
| | 1 | 5 | 10 |
| | 15 | | |
| 45 | Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr | | |
| | 20 | 25 | 30 |
| 50 | Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | | |
| | 35 | 40 | 45 |
| 55 | Ser Ser Ile Ser Asp Thr Gly Ser Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val | | |
| | 50 | 55 | 60 |
| 60 | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | | |
| | 65 | 70 | 75 |
| | 80 | | |
| 65 | Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | |
| | 85 | 90 | 95 |
| | | | |
| 70 | Ala Lys Asn Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val | | |
| | 100 | 105 | 110 |

DE 100 27 695 A 1

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

5

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

10

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

15

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

20

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

25

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr
 210 215 220

30

Ala Ser Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

35

40

<210> 9

<211> 240

<212> PRT

45

<213> Künstliche Sequenz

<220>

50

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MÜC1-Konformationsepitop

55

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

60

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

65

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

DE 100 27 695 A 1

Ser Asn Ile Ser Asp Ala Gly Cys Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
10 85 90 95

Ala Lys Asn Ser Cys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
15 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
25 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
30 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
35 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
40 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr
45 210 215 220

Gly Asn Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

50

55

<210> 10
60 <211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

65 <220>

DE 100 27 695 A 1

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

5

<400> 10

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

15

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

20

Ser Thr Ile His Ser Ala Gly Gln Glu Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

25

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

30

Ala Lys Thr Leu Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

35

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

40

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

45

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

50

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

55

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

60

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser
210 215 220

65

Gly His Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

DE 100 27 695 A 1

225

230

235

240

5

10

<210> 11

<211> 240

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

25 <400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 1530 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 3035 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 4540 Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 6045 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 8050 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 9555 Ala Lys Asp Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 11060 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 12565 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 14070 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

DE 100 27 695 A 1

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

5

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

10

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser
 210 215 220

15

Ala Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

20

25

<210> 12

30

<211> 240

<212> PRT

35

<213> Künstliche Sequenz

<220>

40

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

<400> 12

45

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

50

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

55

Ser Tyr Ile Thr Thr Asn Gly Ser Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

65

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

DE 100 27 695 A 1

Ala Lys Asp Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

5
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

10 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

15 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

20 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

25 Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

35 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Gly
210 215 220

40 Ala Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

45 <210> 13
<211> 240
<212> PRT
50 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

60 <400> 13
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

65 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

DE 100 27 695 A 1

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

5

Ser Ser Ile Thr Thr Ser Gly Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

10

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

15

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

20

Ala Lys Asn Tyr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

25

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

35

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

40

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

45

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser
 210 215 220

50

Ala Thr Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

55

60

<210> 14
<211> 240

65

DE 100 27 695 A 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

5

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
10 MUC1-Konformationsepitop

<400> 14

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
15 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
25 35 40 45

Ser Tyr Ile Asn Ala Ser Gly Ala Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
30 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
40 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
45 85 90 95

Ala Arg Asn Thr Ser Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
50 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
55 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
60 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
70 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
75 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
80 195 200 205

DE 100 27 695 A 1

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gly
 210 215 220

5

Ser Ala Pro Ala Thr Phe Gly Gin Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

10

15

<210> 15

<211> 240

20

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

25

<400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

30

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

35

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

40

Ser Thr Ile Thr Ser Ser Gly Gln Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

45

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

50

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

55

Ala Lys Arg Ala Arg Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

60

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

65

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

DE 100 27 695 A 1

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

30

<210> 16

35 <211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
45 MUC1-Konformationsepitop

<400> 16

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
50 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
55 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
60 35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Gln Gly Pro Val Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
65 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

DE 100 27 695 A 1

| | | | | |
|--|-----|-----|-----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 | |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | | 5 |
| 85 | 90 | 95 | | |
| Ala Arg His Ser Trp Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | | | | 10 |
| 100 | 105 | 110 | | |
| Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly | | | | 15 |
| 115 | 120 | 125 | | |
| Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser | | | | |
| 130 | 135 | 140 | | 20 |
| Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser | | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 | |
| Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro | | | | 25 |
| 165 | 170 | 175 | | |
| Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser | | | | 30 |
| 180 | 185 | 190 | | |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser | | | | 35 |
| 195 | 200 | 205 | | |
| Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr | | | | 40 |
| 210 | 215 | 220 | | |
| Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 | 45 |
| | | | | 50 |
| <210> 17 | | | | |
| <211> 240 | | | | |
| <212> PRT | | | | |
| <213> Künstliche Sequenz | | | | |
| <220> | | | | |
| <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop | | | | |
| <400> 17 | | | | |

DE 100 27 695 A 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 10 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Thr Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 15 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 20 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 25 85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 30 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 35 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 40 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 45 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 50 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 55 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 210 215 220

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 60 225 230 235 240

DE 100 27 695 A 1

<210> 18
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

5

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

10

<400> 18
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

20

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

25

Ser Thr Ile Asn Gly Leu Gly Thr Pro Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

35

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Lys Asp Leu Phe Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

45

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

65

DE 100 27 695 A 1

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

15

20

<210> 19

<211> 240

<212> PRT

25

<213> Künstliche Sequenz

<220>

30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

35

<400> 19

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

40

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

45

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

50

Ser Thr Ile Gln Thr Ser Gly Arg Asp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

55

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

60

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

65

Ala Lys Arg Ser Gln Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

65

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

DE 100 27 695 A 1

DE 100 27 695 A 1

Ser Ala Ile Thr Gln Tyr Gly Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

15 Ala Lys Asn Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

20 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

25 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

30 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

35 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

40 Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

45 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

50 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ser
210 215 220

Phe Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

55

60 <210> 21

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane

DE 100 27 695 A 1

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 21

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Glu | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | | |

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
| | | | | 20 | | | | 25 | | | | 30 | | | |

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| | | | | | 35 | | | 40 | | | 45 | | | | |

Ser Thr Ile Ser Asn Leu Gly Gln Pro Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Thr | Ile | Ser | Asn | Leu | Gly | Gln | Pro | Thr | His | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| | | | | | 50 | | | 55 | | | 60 | | | | |

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
| | | | | | 65 | | | 70 | | | 75 | | | 80 | |

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | | 85 | | | 90 | | | 95 | | | | |

Ala Lys Leu Pro Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Lys | Leu | Pro | Tyr | Ser | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
| | | | | | 100 | | | 105 | | | 110 | | | | |

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | | |
| | | | | 115 | | | 120 | | | 125 | | | | | |

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gly | Ser | Thr | Asp | Ile | Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser |
| | | | | | 130 | | | 135 | | | 140 | | | | |

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Val | Gly | Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Ala | Ser | Gln | Ser |
| | | | | | 145 | | | 150 | | | 155 | | | 160 | |

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Ser | Ser | Tyr | Leu | Asn | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro |
| | | | | | 165 | | | 170 | | | 175 | | | | |

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Asp | Ala | Ser | Phe | Leu | Gln | Ser | Gly | Val | Pro | Ser |
| | | | | | 180 | | | 185 | | | 190 | | | | |

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser |
| | | | | | 195 | | | 200 | | | 205 | | | | |

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Asp | Thr |
| | | | | | 210 | | | 215 | | | 220 | | | | |

Arg Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Pro | Pro | Thr | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |
| | | | | | 225 | | | 230 | | | 235 | | | 240 | |

DE 100 27 695 A 1

<210> 22

<211> 240

5 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

15 <400> 22

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

30 Ser Thr Ile Ser Asn Leu Gly Gln Leu Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

35 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

40 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

45 Ala Lys Leu Pro Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

50 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

55 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

60 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

65

DE 100 27 695 A 1

165

170

175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

5

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

10

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220

15

Arg Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

20

25

<210> 23

30

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

35

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

40

<400> 23

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

45

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

50

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

55

Ser Thr Ile Asp Pro Met Gly Gln Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

60

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

65

DE 100 27 695 A 1

Ala Lys Asp Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 5 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 10 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 15 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 20 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 25 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 30 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 35 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220
 40 Arg Asn Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240
 45 <210> 24
 <211> 240
 <212> PRT
 50 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 55 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop
 60 <400> 24
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 65 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

DE 100 27 695 A 1

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gln Trp Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tvr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Ala Gly Gln Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220

Arg Gly Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 25
 <211> 240
 <212> PRT

DE 100 27 695 A 1

<213> Künstliche Sequenz

5 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
10 MUC1-Konformationsepitop

<400> 25

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

15 1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 35

40

45

Ser Thr Ile Gln Ser Val Gly Thr Tyr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

85

90

95

Ala Lys Arg His Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

40

100

105

110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115

120

125

45

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130

135

140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser

145

150

155

160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165

170

175

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser

180

185

190

65

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195

200

205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr

DE 100 27 695 A 1

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 | |
| Arg Gly Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | | 5 |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| | | | 10 |
| <210> 26 | | | 15 |
| <211> 240 | | | |
| <212> PRT | | | |
| <213> Künstliche Sequenz | | | 20 |
| <220> | | | |
| <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane | | | 25 |
| antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das | | | |
| MUC1-Konformationsepitop | | | |
| <400> 26 | | | 30 |
| Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr | | | |
| 20 | 25 | 30 | 35 |
| Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | | | |
| 35 | 40 | 45 | 40 |
| Ser Thr Ile Pro Ala Thr Gly Gln Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val | | | |
| 50 | 55 | 60 | 45 |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala Lys Thr Ala Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | | | |
| 100 | 105 | 110 | 55 |
| Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly | | | |
| 115 | 120 | 125 | 60 |
| Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser | | | |
| 130 | 135 | 140 | 65 |

DE 100 27 695 A 1

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
210 215 220

Arg Gln Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 27
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

<400> 27
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Arg Thr Gly Lys Val Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

DE 100 27 695 A 1

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 5

Ala Lys Lys Met Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 10

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 10

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 15

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 20

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 25

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 30

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 35

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220
 35

Arg Gln Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240
 40

45

<210> 28

50

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

55

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

60

<400> 28

65

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

DE 100 27 695 A 1

1

5

10

15

5 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

10 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

15 Ser Ala Ile Glu Ala Gly Gly Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

20 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

25 Ala Lys Ala Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

30 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

35 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

40 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

45 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

50 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

55 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

60 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Thr
 210 215 220

Arg Pro Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

DE 100 27 695 A 1

<210> 29.
<211> 240
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

5

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
MUC1-Konformationsepitop

10

<400> 29

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

20

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

25

Ser Gly Ile Arg Pro Gln Gly His Pro Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

30

Lys Gly Gly Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

35

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Lys Arg Pro Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

45

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro
165 170 175

60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

65

DE 100 27 695 A 1

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

5 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220

10 Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

15

20 <210> 30
 <211> 240
 <212> PRTE

25 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

35 <400> 30
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

45 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

50 Ser Ala Ile Arg Pro Pro Gly Gln Thr Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

65 Ala Lys Thr Ala Ser Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

70 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

DE 100 27 695 A 1

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

5

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

10

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

15

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

20

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Leu
 210 215 220

25

Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

30

35

<210> 31

40

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

45

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: humane
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das
 MUC1-Konformationsepitop

50

<400> 31

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

55

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

60

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

65

Ser Gln Ile Gln Glu Asn Gly Val Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

DE 100 27 695 A 1

50 55 60
5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
15 85 90 95
Ala Lys Glu Arg Leu Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
15 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
20 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser
130 135 140
25 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160
30 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
35 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190
40 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
45 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Gly
210 215 220
50 Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240
55
<210> 32
<211> 11
60 <212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
65 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Péptide gegen das

MUC1-Konformationsepeitop

<400> 32

Cys Glu Tyr Tyr Asp Val Pro Met Ala Arg Cys
 1 5 10

5

10

<210> 33

<211> 11

15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220> ..

20

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das
 MUC1-Konformationsepeitop

25

<400> 33

Cys Asp Tyr Pro Ser Arg Leu Ile Asp Leu Cys
 1 5 10 30

30

<210> 34

35

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

45

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das
 MUC1-Konformationsepeitop

<400> 34

50

Cys Gly Leu Ala Cys Glu Arg Pro Cys Gly Trp Val Cys
 1 5 10

50

55

<210> 35

60

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

65

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepeitop

5 <400> 35
Cys Leu Gly Gly Cys Glu Arg Pro Cys Met Tyr Ser Cys
1 5 10

10

<210> 36
15 <211> 13
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen das
MUC1-Konformationsepeitop

25 <400> 36
Cys Arg Gly Arg Cys Gly Glu Trp Cys Ser Arg Pro Cys
30 1 5 10

35 <210> 37
<211> 13
<212> PRT
40 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen das
MUC1-Konformationsepeitop

50 <400> 37
Cys Arg Gly Arg Cys Asp Gln Arg Cys Ser Arg Pro Cys
1 5 10

55
<210> 38
<211> 13
60 <212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

65 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepeitop

<400> 38

Cys Pro Ala Arg Cys Gly Val Pro Cys Ala Met Gly Cys

1

5

10

5

10

<210> 39

<211> 9

15

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

20

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das
MUC1-Konformationsepeitop

25

<400> 39

Cys Ile Pro His Arg His Asp Gly Cys

1

5

30

<210> 40

35

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

45

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das
MUC1-Konformationsepeitop

<400> 40

50

Cys Gln Pro His Arg Tyr Asp Lys Ser Leu Pro Cys

1

5

10

55

<210> 41

<211> 12

60

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

65

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepeitop

5 <400> 41
Cys Thr Thr Arg Leu Leu Asn Glu Asp Gly Ser Cys
1 5 10

10

15 <210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen das
 MUC1-Konformationsepeitop

25 <400> 42
Leu His Gly Pro Leu Trp Asp
30 1 5

35 <210> 43
<211> 7
<212> PRT
40 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen das
 MUC1-Konformationsepeitop

50 <400> 43
Leu His Gly Pro Leu Gly Met
55 1 5

55 <210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

65 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen das

MUC1-Konformationsepeitop

| | |
|--|----|
| <400> 44 | 5 |
| Leu His Gly Pro Leu Trp Glu | |
| 1 5 | |
| | 10 |
| | |
| <210> 45 | |
| <211> 17 | 15 |
| <212> PRT | |
| <213> Künstliche Sequenz | |
| | |
| <220> | 20 |
| <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: | |
| Mimikry-Peptide gegen das | |
| MUC1-Konformationsepeitop | 25 |
| | |
| <400> 45 | |
| Leu His Gly Pro Leu Trp Asp Gly Ala Ala Gly Ala Glu Thr Val Glu | |
| 1 5 10 15 30 | |
| | |
| Ser | 35 |
| | |
| <210> 46 | 40 |
| <211> 17 | |
| <212> PRT | |
| <213> Künstliche Sequenz | |
| | |
| <220> | 45 |
| <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: | |
| Mimikry-Peptide gegen das | |
| MUC1-Konformationsepeitop | 50 |
| | |
| <400> 46 | |
| Leu His Gly Pro Leu Gly Met Gly Pro Leu Gly Pro Lys Leu Leu Lys | |
| 1 5 10 15 55 | |
| | |
| Val | 60 |
| | |
| <210> 47 | 65 |
| <211> 17 | |

DE 100 27 695 A 1

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

5

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen das

10 MUC1-Konformationsepitop

<400> 47

Leu His Gly Pro Leu Trp Glu Gly Pro Leu Gly Pro Lys Leu Leu Lys

15 1 5 10 15

Val

20

25

<210> 48

<211> 240

<212> PRT

30 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

35 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 48

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

40 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

45 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

50 35 40 45

Ser Met Ile Asp Gly Ser Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

55 50 55 60

55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 65 70 75 80

60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 85 90 95

65 Ala Lys Ser Asp Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

DE 100 27 695 A 1

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

5

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

10

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

15

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

20

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

25

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
 210 215 220

30

Ser Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

35

40

<210> 49

<211> 240

45

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

50

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 49

55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

60

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

65

DE 100 27 695 A 1

Ser Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ala Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

15 Ala Lys Ser Asp Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

20 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

25 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

30 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

35 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

40 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

45 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

50 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr
210 215 220

Gly Gly Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

55

60 <210> 50

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

DE 100 27 695 A 1

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

| | | | | |
|---|-----|-------------------------|-----|----|
| <400> 50 | | | | 5 |
| Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly | Gly | Leu Val Gln Pro Gly Gly | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 | |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr | | | | 10 |
| 20 | 25 | 30 | | |
| Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | | | | 15 |
| 35 | 40 | 45 | | |
| Ser Thr Ile Ser Ala Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val | | | | |
| 50 | 55 | 60 | | 20 |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 | 25 |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | | | | |
| 85 | 90 | 95 | | |
| Ala Lys Ser Ser Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | | | | 30 |
| 100 | 105 | 110 | | |
| Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly | | | | 35 |
| 115 | 120 | 125 | | |
| Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser | | | | 40 |
| 130 | 135 | 140 | | |
| Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser | | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 | 45 |
| Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro | | | | |
| 165 | 170 | 175 | | |
| Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser | | | | |
| 180 | 185 | 190 | | |
| Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser | | | | 55 |
| 195 | 200 | 205 | | |
| Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser | | | | 60 |
| 210 | 215 | 220 | | |
| Ser Ala Pro Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 | 65 |

DE 100 27 695 A 1

5 <210> 51
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

 10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

 15 <400> 51
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 30 Ser Thr Ile Ser Ala Gln Gly Leu Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 35 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

 40 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 45 Ala Lys Gly Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

 50 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

 55 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

 60 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

DE 100 27 695 A 1

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Lys
210 215 220

Leu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

<210> 52

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 52

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Glu Leu Gly Arg Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
..... 85 90 95

Ala Lys Pro Trp Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

DE 100 27 695 A 1

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

10 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

15 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
20 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
25 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala
210 215 220

30 Arg Arg Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

35

40

<210> 53

<211> 240

45 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

50 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

55 <400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

60 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

65 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

DE 100 27 695 A 1

Ser Lys Ile Ser Glu Leu Gly Arg Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50. 55 60

5

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

10

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Ile Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

15

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

20

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

25

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

30

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

35

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

40

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Met
 210 215 220

45

Arg Met Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

50

55

<210> 54

60

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

65

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

DE 100 27 695 A 1

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

5 <400> 54
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 15 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 20 Ser Ala Ile Gln Trp Ser Gly Glu Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 25 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

 30 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 35 Ala Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

 40 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

 45 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

 50 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

 55 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

 60 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

 65 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

 70 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
 210 215 220

 75 His Thr Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

<210> 55

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

5

<220>

10

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 55

15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

20

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

25

Ser Ala Ile Gln Trp Ser Gly Glu Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

30

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

35

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

40

Ala Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

45

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

50

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

55

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

60

65

DE 100 27 695 A 1

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

5 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

10 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
210 215 220

15 His Thr Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

20

25 <210> 56

<211> 240

<212> PRT

30 <213> Künstliche Sequenz

<220>

35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

40 <400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

50 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

55 Ser Gly Ile Gln Phe Ser Gly Gln Gly Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

65 Ala Lys Thr Leu Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

DE 100 27 695 A 1

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

5

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

10

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

15

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gin Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190

20

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

25

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr
 210 215 220

30

Arg Gln Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

35

40

<210> 57

45

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

50

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 57

55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

60

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

65

DE 100 27 695 A 1

50 Ser Ser Ile Arg Pro Leu Gly Ser Ala Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val
55 60

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

15 Ala Lys Ser Asn Met Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

20 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

25 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

30 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

35 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

40 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

45 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

50 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Thr
210 215 220

55 Arg Pro Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

50

55

60 <210> 58

60 <211> 240

65 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

65 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

DE 100 27 695 A 1

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 58
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Glu Gln Gly Ala Arg Thr Met Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Thr Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160
 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Asn
 210 215 220
 Asn Lys Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

DE 100 27 695 A 1

5 <210> 59
 <211> 230 ~
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF
 15 <400> 59
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 25 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 30 Ser Gln Ile Thr Gly Leu Gly Ser Gln Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 35 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 40 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 45 Ala Lys Gly Glu Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 50 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln
 115 120 125
 55 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 130 135 140
 60 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
 145 150 155 160
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu.
 165 170 175

DE 100 27 695 A 1

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 180 185 190

5
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
 195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Arg Gln Gln Arg Pro Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr
 210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230

20
 <210> 60

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

30
 <400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

40
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

45
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

50
 Ser Asn Ile Thr Gln Met Gly Met Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

55
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

55
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

60
 Ala Lys Gly Glu Gln Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

65
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

DE 100 27 695 A 1

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

5 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

10 Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

15 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

20 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

25 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg
210 215 220

30 Thr His Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
225 230 235 240

35

<210> 61

40 <211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

45 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

50 <400> 61

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

60 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

65 Ser Ala Ile Ser Gln Thr Gly Thr Arg Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

DE 100 27 695 A 1

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

5

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

10

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

15

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 130 135 140

20

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 145 150 155 160

25

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175

30

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Thr
 180 185 190

35

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Thr
 210 215 220

40

Thr His Pro Asn Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 225 230 235 240

45

50

<210> 62

55

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

65

<400> 62

DE 100 27 695 A 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Val Lys Ser Trp Thr Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 130 135 140
 Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Ser
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 165 170 175
 Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 180 185 190
 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 195 200 205
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser
 210 215 220
 Gly Asn His Tyr Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235 240

DE 100 27 695 A 1

<210> 63
<211> 242
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 63 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 65 70 75 80 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95 85 90 95 40

Ala Arg Gly Arg Arg Lys Gln Asp Lys Ser Thr Arg Trp Gly Gln Gly
100 105 110 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125 115 120 125 45

Ser Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val
130 135 140 130 135 140 50

Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Ser Leu
145 150 155 145 150 155 160 55

Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
165 170 175 165 170 175 60

Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp
180 185 190 180 185 190 65

DE 10027695 A1

Arg Phe Ser Gly Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr
 195 200 205

Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp
 210 215 220

Ser Ser Gly Ser Ser Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240

Leu Gly

<210> 64
 <211> 239

<212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF.

<400> 64
 35 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

40 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

45 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

50 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

60 Ala Arg Gly Arg Arg Lys Gln Asp Lys Ser Thr Arg Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

65 Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 115 120 125

DE 100 27 695 A 1

Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu
 130 135 140

5

Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr
 145 150 155 160

10

Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
 165 170 175

Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 180 185 190

15

Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln
 195 200 205

20

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly
 210 215 220

25

Ser Ser Ser Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

30

<210> 65

35

<211> 236.

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

45

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

50

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

55

Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

65

DE 100 27 695 A 1

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

5 Ala Arg Asp Pro Phe His Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

10 Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala
 115 120 125

15 Leu Ser Ser Glu Leu Ile Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly
 130 135 140

Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr
 20 145 150 155 160

25 Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile
 165 170 175

Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 30 180 185 190

Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala
 195 200 205

35 Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Thr
 210 215 220

40 Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

45 <210> 66

<211> 243

<212> PRT

50 <213> Künstliche Sequenz

<220>

55 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 66

60 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

65 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

DE 100 27 695 A 1

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Ser Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gln Asp Met Thr Gln Gln Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125

Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
 130 135 140

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
 145 150 155 160

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
 165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
 180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
 195 200 205

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
 210 215 220

Asp Asp Ser Leu Arg Asn Leu Val Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Thr
 225 230 235 240

Val Leu Gly

<210> 67

<211> 242

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 27 695 A 1

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

5 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 67

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

10 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

15 20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

20 35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Pro Asn Tyr Ser Pro Ser Leu

25 50 55 60

Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

30 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35 85 90 95

Ala Arg Gln Asp Met Thr Gln Gln Thr Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu

40 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly

45 115 120 125

Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly

50 130 135 140

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn

55 145 150 155 160

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala

60 165 170 175

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro

65 180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile

65 195 200 205

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp

70 210 215 220

DE 100 27 695 A 1

Asp Asp Ser Leu Arg Asn Leu Val Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Thr
 225 230 235 240

5

Val Leu

10

<210> 68

15

<211> 240

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

20

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 68

25

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

30

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

35

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

40

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

45

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

50

Ala Arg Asp Asp Lys Gly Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

55

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Ala
 115 120 125Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly
 130 135 140

60

Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
 145 150 155 160

65

DE 100 27 695 A 1

Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
165 170 175

Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
195 200 205

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Ser Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
225 230 235 240

25

<210> 69
<211> 239
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 69
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

DE 100 27 695 A 1

Ala Arg Pro Ser Ser Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110

5
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Ala Leu
 115 120 125

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 130 135 140

10
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 145 150 155 160

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 165 170 175

20
 Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 180 185 190

25
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 195 200 205

30
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 210 215 220

35
 Arg Ser Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 225 230 235

40
 <210> 70

<211> 244

<212> PRT

45
 <213> Künstliche Sequenz

<220>

50
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 70

55
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1 5 10 15

60
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

65
 Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

DE 100 27 695 A 1

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

5 Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Xaa Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

10 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Xaa Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

15 Ala Arg Pro Ser His His Ala Gly Thr His Thr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

20 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

25 Gly Gly Ser Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
 130 135 140

30 Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
 145 150 155 160

35 Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
 165 170 175

40 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190

45 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
 195 200 205

Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala
 210 215 220

50 Trp Asp Asp Ser Leu Arg Ala Leu Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

55 Thr Val Leu Gly

55

<210> 71
 60 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz
 65 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

DE 100 27 695 A 1

antiidiotypische Antikörperfragmente gegen TF

<400> 71
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30 35
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 40 45 50
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 55 60 65
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 70 75 80 85
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 90 95 100
 Arg Lys Gly Leu Asn Phe Gly Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 105 110 115
 Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser 120 125 130
 135 140 145
 Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 150 155 160 165
 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly
 170 175 180 185
 Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 190 195 200 205
 Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 210 215 220 225
 Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 230 235 240 245
 Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 250 255 260
 Ser Leu Arg Ser Tyr Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

Gly

5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

20

<400> 72

Cys Leu Arg Glu Gly His Phe Ala Ser Phe Cys

1

5

10

25

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

40

<400> 73

Cys Gly Met Leu Thr Pro Ala Trp Ile Lys Cys

45 1

5

10

50

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

55 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

60 Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 74

Cys Glu Thr Phe Ser Asn Leu Ala Phe Leu Cys

65 1

5

10

DE 100 27 695 A 1

<210> 75
<211> 11
<212> PRT,
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 75
Cys Glu Gly Pro Glu Ile Pro Ala Phe Val Cys
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 76
Cys Glu Ser Met Val Glu Pro Ala Trp Val Cys
1 5 10

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 77
Cys Thr Asn Asp Ile Met Pro Pro Trp Val Cys
1 5 10

<210> 78

<211> 11.

<212> PRT

5 <213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 78

15 Cys Asp Gly Leu Leu Leu Pro Ile Trp Ala Cys
1 5 10

20

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

25 <213> Künstliche Sequenz

<220>

30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

<400> 79

35 Cys Ala Gly Glu Phe Val Pro Val Trp Ala Cys
1 5 10

40

<210> 80

<211> 11

45 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

55 <400> 80

Cys Asp Leu Gly Leu Lys Pro Ala Trp Leu Cys
1 5 10

60

<210> 81

<211> 13

65 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

DE 100 27 695 A 1

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

5

<400> 81

Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Val Pro Gln Cys
1 5 10

10

15

<210> 82

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

20

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

25

<400> 82

Cys Asp Ala Gly Cys Asn Phe Phe Cys Pro Trp Arg Cys
1 5 10

30

35

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

45

<400> 83

Cys Gly Pro Met Cys Ser Gly Ser Cys Xaa Pro Gln Cys
1 5 10

50

55

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

65

Mimikry-Peptide gegen TF

5 <400> 84

Val Trp Trp Trp Gln Trp Ser
1 5

10

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

20 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

25 <400> 85

Met Trp Arg Pro Phe Trp Leu
1 5

30

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

40 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

45

<400> 86

Pro Pro Trp Val Xaa His Leu
1 5

50

55 <210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

60

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF

65

<400> 87

Leu Ile Pro Gln Trp Ile Val

1

5

5

<210> 88

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

15

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

20

<400> 88

Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys

1

5

25

<210> 89

30

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

35

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

40

<400> 89

Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Cys

1

5

45

<210> 90

50

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

55

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

Mimikry-Peptide gegen TF

60

<400> 90

Cys Pro Ser Val Trp Met Leu Asp Leu Gly Pro Cys

1

5

10

65

5 <210> 91
 <211> 9
5 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

15 <400> 91
 Cys His Gly Gly Leu Thr Pro Leu Cys
 1 5

20

25 <210> 92
 <211> 9
25 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

35 <400> 92
 Cys Gly Pro Met Met Leu Trp His Trp
 1 5

40

45 <210> 93
 <211> 12
45 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 Mimikry-Peptide gegen TF

55 <400> 93
 Cys Thr Arg His Ile His Trp Gly Asn Ala His Trp
 1 5 10

60

65 <210> 94

<211> 9
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz 5

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF 10

<400> 94
Cys Thr Pro Ala Asp Met Ser Gly Trp 15
1 5

<210> 95 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz 25

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF 30

<400> 95
Cys Phe Arg Gly Gly Pro Trp Trp Ser Leu Cys 35
1 5 10

<210> 96 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz 45

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
Mimikry-Peptide gegen TF 50

<400> 96
Cys Ala Val Arg Thr Trp Val Ile Ser Glu Cys 55
1 5 10

60 Patentansprüche

1. Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene, gekennzeichnet durch
 - a. eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragments oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch imitiert, wobei das Epitop ganz oder teilweise konformationsabhängig ist und eine immunogene Struktur aufweist, welche nicht durch eine einfache Aufeinanderfolge von Aminosäuren der Primärsequenz des Antigens sondern

DE 100 27 695 A 1

durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert ist, und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder

- 5 b. durch einen Antikörper, ein Antikörperfragment oder ein Peptid, die das konformationsabhängige Antigen immunologisch imitieren, oder
- c. durch eine Kombination der Stoffe aus a und b.

2. Vakzine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die immunogenen Strukturen durch eine bestimmte räumliche Konformation von Aminosäuren definiert sind, die beispielsweise durch die Interaktion von Aminosäuren zustande kommen, welche in der Primärsequenz des Antigens nicht benachbart sind, oder durch Ausbildung einer Sekundär- oder höheren Strukturordnung aufgrund einer Interaktion von Aminosäuren aus Proteinen eines Proteinkomplexes oder durch die Modifikation der Primärstrukturen, beispielsweise durch Glykosylierung oder Phosphorylierung, bedingt sind.

3. Vakzine gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, gekennzeichnet durch a. eine DNA, welche diejenige Region eines antiidiotypischen Antikörpers (Ab2), eines antiidiotypischen Antikörperfragmentes oder eines anderen Peptides kodiert, die die Bindungsstelle eines Antikörpers (Ab1) oder eines das Antigen bindende Molekül spezifisch bindet und das ursprüngliche Antigen immunologisch imitiert, wobei es sich bei dem Antigen um Substanzen handelt, deren relevanten Epitope zwar keine Protein- oder Peptidepitope sind, jedoch immunogene Strukturen aufweisen und die DNA entweder in Form nackter DNA, linear oder zirkulär, und/oder mit Hilfe eines viralen Vektors mit oder ohne Adjuvantien angewendet wird, oder b. durch einen Antikörper, ein Antikörperfragment oder ein Peptid, die das Antigen, das kein oder nicht ausschließlich ein Protein oder Peptid ist, immunologisch imitieren, oder

- c. durch eine Kombination der Stoffe aus a und b.

4. Vakzine nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß immunogene Strukturen der relevanten Epitope vorzugsweise Glykostrukturen, kombinierte Kohlenhydrat-Proteinepitope, Lipide, Glykolipide oder synthetische Strukturen darstellen.

5. Vakzine nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Peptide linear oder zirkulär, beispielsweise durch Einfügung von Cysteinen an geeigneten Stellen, vorliegen.

6. Verwendung einer Vakzine nach Anspruch 1 bis 5 zur Immunisierung mittels DNA und/oder den das Antigen immunologisch imitierenden Antikörpern, Antikörperfragmenten (antiidiotypische Ak) oder Peptiden (Mimikry-Peptide).

7. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch als Vakzine geeignete Formulierungen dieser Proteinstrukturen entweder durch Gabe der sie kodierenden DNA gemäß 1a oder 3a, oder durch Gabe der Strukturen alleine, wie Peptide, inverse Peptide oder retroinverse Peptide, in Form einer chemischen Kopplung an Proteine, wie Keyhole limpet hemocyanin (KLH), in Form von Bakteriophagen als Fusionsproteine mit Phagenhüllproteinen auf deren Oberfläche, in Form eines Fusionsproteins auf der Oberfläche anderer Viren oder attenuierter biologischer Träger oder durch Beladung dendritischer Zellen nach an sich bekannten Verfahren, jeweils gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Adjuvantien oder immunstimulatorischen Molekülen wie Cytokinen, die auch in Form einer sie kodierenden DNA verabreicht werden können.

8. Verwendung der Vakzine nach Anspruch 6 und 7, gekennzeichnet durch eine Kombination der DNA und der Protein-Strukturen in einer geeigneten Formulierung.

9. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1, 2, 5, 6, 7 oder 8 gegen tumorassoziierte konformationsabhängige Antigene.

10. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen tumorassoziierte Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.

11. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1, 2, 5, 6, 7 oder 8 gegen konformationsabhängige Antigene von Erregern infektiöser Erkrankungen, wie Prionen, Viren, Bakterien, Parasiten.

12. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 3 bis 8 gegen Antigene von Erregern infektiöser Erkrankungen, wie Prionen, Viren, Bakterien, Parasiten, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind.

13. Verwendung von Vakzinen nach Anspruch 1 bis 8 gegen weitere infektiöse oder nichtinfektiöse Erkrankungen auf dem medizinischen und veterinärmedizinischen Gebiet.

14. Verfahren zur Herstellung einer Vakzine gegen konformationsabhängige Antigene gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 oder 5 auf der Basis immunologisch imitierender Strukturen in Form antiidiotypischer Antikörper, antiidiotypischer Antikörperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man:

55 a. mit der Hybridomtechnik monoklonale Antikörper (Ab1) gegen konformationsabhängige Antigene nach Anspruch 1 und antiidiotypische Antikörper (Ab2 vom Typ b), die das Antigen nach Anspruch 1 oder 2 immunologisch imitieren,

b. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ab1) gegen konformationsabhängige Antigene oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante antiidiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren,

60 c. aus genomischen, Hybrid-, semisynthetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren,

DE 100 27 695 A 1

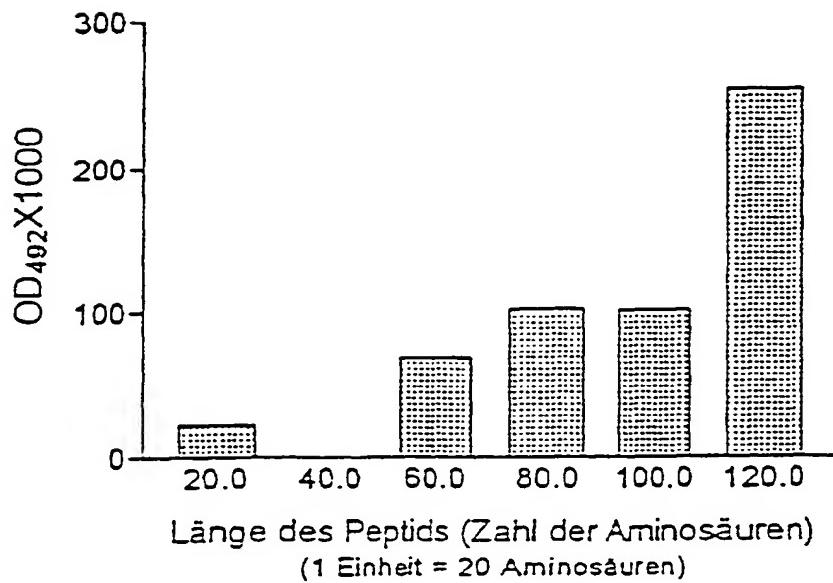
- d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren, 5
- e. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen (z. B. Rezeptoren), die das Zielantigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der konformationsspezifischen Antikörper (Ab1) nach Anspruch 1 binden und somit das Antigen nach Anspruch 1, 2 oder 5 immunologisch imitieren, 10
- herstellt bzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-e oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung, Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide, oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 1 nach an sich bekannten Verfahren erzeugt. 15
15. Verfahren zur Herstellung von Vakzinen gegen Antigene gemäß einem der Ansprüche 3, 4 oder 5 auf der Basis immunologisch imitierender Strukturen in Form antiidiotypischer Antikörperfragmente oder Mimikry-Peptide oder daraus resultierender DNA-Sequenzen, dadurch gekennzeichnet, daß man: 15
- a. aus genetischen, Hybrid-, semisyntetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik rekombinante Antikörperfragmente (Ab1) gegen Antigene, die primär keine Proteine oder Peptide sind, oder mit Hilfe idiotypischer Antikörper oder Antikörperfragmente, die das konformationsabhängige Antigen spezifisch erkennen, rekombinante antiidiotypische Antikörperfragmente (Ab2), die das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren, 20
 - b. aus genetischen, Hybrid-, semisyntetischen oder synthetischen Antikörper-Genbibliotheken sowie aus Genbibliotheken immunisierter oder nicht-immunisierter Spender mittels der Phagen-Display-Technik oder der Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen, beispielsweise von Lektinen, Rezeptoren, Peptiden, die das Zielantigen spezifisch erkennen, rekombinante Antikörperfragmente, die das Zielantigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren, 25
 - c. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik lineare oder zirkuläre Peptide, die die antigen-bindende Regionen der Antikörper (Ab1) gegen Antigene, die keine oder nicht ausschließlich Proteine oder Peptide sind, nach Anspruch 3 und 4, binden und somit das Antigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren, 30
 - d. aus synthetischen Peptid-Genbibliotheken mittels Phagen-Display-Technik oder Ribosomen-Display-Technik mit Hilfe von Substanzen, beispielsweise Lektine, Rezeptoren, Peptide, die das Zielantigen spezifisch erkennen, lineare oder zirkuläre Peptide, die das Zielantigen nach Anspruch 3, 4 oder 5 immunologisch imitieren, 35
- herstellt bzw. selektioniert und eine den Antikörpern oder Peptiden nach a-d oder geeigneten Teilpeptiden oder abgeleiteten Peptiden, beispielsweise durch Zirkularisierung, Mutationen, in Form inverser oder retroinverser Peptide, oder repetitiven Konstrukten entsprechende DNA entsprechend des Anspruches 3 nach an sich bekannten Verfahren erzeugt. 40
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß man Vakzinen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 herstellt. 40
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen das immundominante Epitop (PDTR) des MUC1 herstellt, dessen für die Immunogenität wichtige Konformation beispielsweise durch die Glykosylierung des Thr im Epitop PDTR herausgebildet wird. 45
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Vakzine gegen die tumorassoziierten Glykostrukturen Core-1 Struktur (GalNAc β 1-3-GalNAc α 1), Tn oder Sialyl-Tn herstellt. 45
19. Humane antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 1 bis 31, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 50
20. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilesequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 19 kodieren.
21. Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das MUC1-Konformationsepitop mit den Sequenzen Nr. 32 bis 47, sowie davon abgeleitete Peptidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 55
22. DNA Sequenzen, die die Aminosäuresequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilesequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 21 kodieren.
23. Antiidiotypische Antikörperfragmente gegen das TF-Antigen mit den Sequenzen Nr. 48 bis 71, sowie davon abgeleitete Proteinsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 55
24. DNA Sequenzen, die die Fragmente und davon abgeleitete Proteine bzw. Teilesequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 23 kodieren.
25. Aminosäuresequenzen von Mimikry-Peptiden gegen das TF-Kohlenhydratepitop mit den Sequenzen Nr. 71 bis 96, sowie davon abgeleitete Peptidsequenzen und -teilsequenzen, die die gleichen Eigenschaften aufweisen. 60
26. DNA Sequenzen, die die Aminosäuresequenzen und davon abgeleitete Peptide bzw. Teilesequenzen mit den gleichen Eigenschaften gemäß Anspruch 25 kodieren.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

65

- Leerseite -

Abb. 1a: Bindung des mAk A76-A/C7 an
synthetische MUC1-Peptide
verschiedener Länge



**Abb. 1b: Bindung des mAk A76-A/C7 an
das synthetische MUC1-Peptid #585
(30 Aminosäuren)**

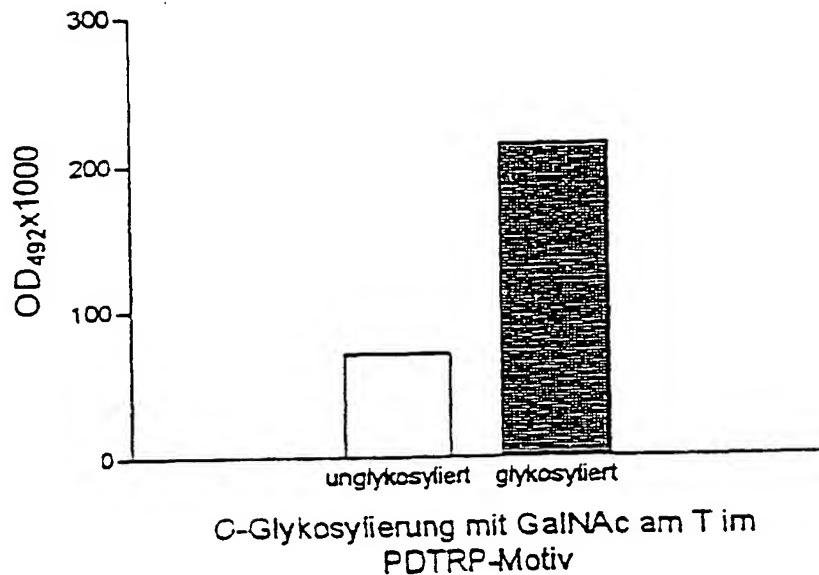


Abb.1c: Inhibition der A76-A/C7 Bindung an das
MUC1-Glykopeptid
durch antiidiotypische scFv-Phagen

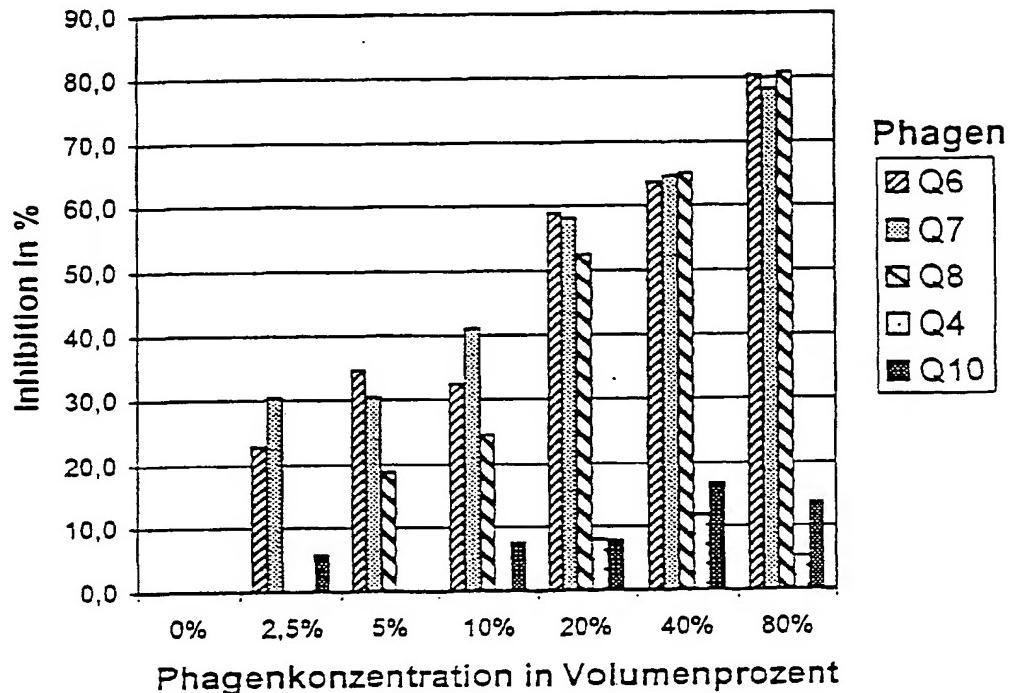


Abb.2 Inhibition der A78-G/A7 Bindung an
Asialoglykophorin durch antiidiotypische
scFv-Phagen

